

明 細 書

発明の名称：

6-アミノピラゾロピリミジン化合物及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、NLRP3インフラマソーム阻害活性を有する6-アミノピラゾロピリミジン化合物又はその製薬上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途等に関する。

背景技術

[0002] NLRP3(NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3)は、NLR (NOD-like receptors) ファミリーに属するパターン認識受容体であり、マクロファージ、ミクログリアなどの貪食系細胞だけでなく糸球体上皮細胞や尿細管上皮細胞などの非免疫細胞にも発現する。

[0003] NLRP3は、細胞障害因子 (ATP, HMGB1, S100, 尿酸結晶, シリカなど) 特異的な分子パターンであるDAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) や、病原微生物 (ウイルス, 細菌, 真菌など) 特異的な分子パターンであるPAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) を認識し、これらの分子と結合して活性化される。

[0004] 活性化したNLRP3は、アダプタータンパク質であるASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) 及びシステインプロテアーゼであるカスパーゼ1とタンパク-タンパク相互作用により会合し、細胞内タンパク複合体であるNLRP3インフラマソームを形成する。NLRP3インフラマソーム形成により、複合体内のカスパーゼ1は活性型に変換され、活性型カスパーゼ1は炎症誘発性サイトカインであるIL-1 β の前駆体であるproIL-1 β を活性型IL-1 β に、IL-18の前駆体であるproIL-18を活性型IL-18にそれぞれ変換する。細胞外に分泌された活性型IL-1 β は、周囲の細胞による炎症性サイトカイン・ケモカイン産生誘導やT細胞などの免疫細胞活性化を介し炎症反応を惹起する。

- [0005] 多発性硬化症患者の脳及び脳脊髄液ではDAMPs量の増加（非特許文献1）や、病巣部のカスパーゼ1発現量、脳脊髄液中のIL-1 β 量の増加が認められた（非特許文献2）。また、本疾患の慢性進行期の病巣には活性化ミクログリアが存在し（非特許文献3）、DAMPsの刺激を受けた活性化ミクログリアは、IL-1 β などの炎症性サイトカインを産生して神経炎症や神経障害を誘発する（非特許文献4）。したがって、NLRP3インフラマソームは多発性硬化症の病態発現に関与すると考えられる。
- [0006] ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質（MOG; Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein）をマウスに感作して作製したMOG₃₅₋₅₅EAEモデルマウスでは、多発性硬化症に類似した運動機能障害が発現する。しかし、NLRP3ノックアウトマウスではMOG₃₅₋₅₅EAEモデルにおいて運動機能障害の発症が抑制される（非特許文献5）。また、銅キレート化合物であるクプリゾンマウスに投与して作製したクプリゾンモデルマウスでは、多発性硬化症に類似した中枢神経の脱髄が発現するが、NLRP3ノックアウトマウスではクプリゾンモデルにおいて脱髄進行が遅延する（非特許文献6）。NLRP3インフラマソーム阻害薬であるJC-171はMOG₃₅₋₅₅EAEモデルにおいて、発症後投与において運動機能障害を抑制した（非特許文献7）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は多発性硬化症の治療薬となると考えられる。
- [0007] 慢性腎臓病患者の腎臓においてNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献8，9）。さらに、非臨床慢性腎臓病モデルである5/6腎臓摘出モデルにおいて、NLRP3ノックアウトによるタンパク尿および尿細管間質線維化の抑制効果が報告されている（非特許文献10）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は慢性腎臓病の治療薬となると考えられる。
- [0008] 炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）患者の腸において、NLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献11）。NLRP3の活性化により産生されるIL-1 β は、IBD患者の腸粘膜において増加しており、大腸部位からのIL-1 β 分泌量増加は、病態の悪化と正の相

関が認められていることが報告されている（非特許文献11）。また、インフラマソーム活性を負に制御するCARD8の機能不全によって、クローン病への感受性が高まること、NLRP3インフラマソームが活性化し単球からのIL-1 β 産生が亢進することが報告されている（非特許文献12）。大腸炎モデルであるTNBS誘発大腸炎モデルにおいて、NLRP3欠損は、腸病態を抑制することが報告されている（非特許文献13）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は炎症性腸疾患の治療薬になると考えられる。

[0009] 心筋梗塞患者の冠状動脈の動脈硬化部位においてNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献14）。また、動脈硬化症モデルである高脂肪食負荷low-density lipoprotein receptor (LDL)受容体欠損マウスにおいて、NLRP3ノックアウトによる病変形成の抑制効果が報告されている（非特許文献15）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は動脈硬化症の治療薬となると考えられる。

[0010] クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS: Cryopyrin-associated periodic syndrome）は、NLRP3遺伝子の活性化変異により起こる自己炎症性疾患の総称であり、軽症型の家族性寒冷性自己炎症性症候群（FCAS: Familial cold autoinflammatory syndrome）、中等症のマックルウェルズ症候群（Muckle-Well's Syndrome MWS）、重症型の慢性乳児神経皮膚関節症候群（CINCA: Chronic infantile neurologic cutaneous, and articular syndrome）又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID: Neonatal onset multisystem inflammatory disease）の3病型に分類される（非特許文献16）。CAPSにおいては、NLRP3遺伝子の200以上の突然変異が報告されている（非特許文献17）。これらのNLRP3遺伝子変異は、活性化シグナルが存在しない状態でもNLRP3インフラマソームの形成と活性化がおこる。CAPS関連NLRP3変異を発現するマウスでは、NLRP3インフラマソームおよび下流シグナル伝達分子であるIL-1 β およびIL-18に依存した全身性の致死的な炎症を示す（非特許文献18）。CAPS関連NLRP3変異発現マウス系統において、NLRP3インフラマソーム阻害薬であるCY-09は全身性の致死的炎症を抑制し生存率を改善した（非特許文献19）。以上の

結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬はCAPSの治療薬となると考えられる。

- [0011] 非アルコール性脂肪肝炎（NASH: nonalcoholic steato-hepatitis）患者の肝臓組織中においてNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献20）。また、NASHモデルであるコリン欠乏アミノ酸置換食負荷モデルにおいて、NLRP3ノックアウトにより肝線維化の抑制効果が報告されている（非特許文献20）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬はNASHの治療薬となると考えられる。
- [0012] 痛風・痛風性関節炎においては、関節および関節周囲組織に沈着した尿酸結晶が炎症を惹起する（非特許文献21）。尿酸結晶は、マクロファージのNLRP3を活性化してIL-1 β 及びIL-18を産生させる（非特許文献22）。関節内尿酸注入関節炎モデルにおいてNLRP3インフラマソーム阻害薬であるOLT1177は関節炎を抑制した（非特許文献23）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は痛風・痛風性関節炎の治療薬となると考えられる。
- [0013] 関節リウマチ患者の関節滑膜、末梢血単核細胞においてNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献24）。また、関節リウマチモデルであるコラーゲン誘発性関節炎においても、滑膜におけるNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献25）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は関節リウマチの治療薬となると考えられる。
- [0014] 接触性皮膚炎を誘発するtrinitrochlorobenzeneは、NLRP3活性化を介してヒト皮膚ケラチノサイトからのIL-1 β 産生を増加させ、接触性皮膚炎モデルであるtrinitrochlorobenzene誘発皮膚炎モデルにおいても、NLRP3ノックアウトにより皮膚炎の発症が抑制されることが報告されている（非特許文献26）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は接触性皮膚炎の治療薬となると考えられる。
- [0015] ドライアイ患者の涙液や眼表面においてNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が報告されている（非特許文献27，28）。また、培養ヒト角

膜上皮細胞に高浸透圧ストレスを負荷しドライアイ状態を誘発すると、NLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇とIL-1 β 産生増加が認められ、NLRP3遺伝子のノックダウンによりIL-1 β 産生が抑制されることが報告されている（非特許文献28）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬はドライアイの治療薬となると考えられる。

[0016] 急性心筋梗塞患者の心筋組織に浸潤したマクロファージ、好中球においてNLRP3インフラマソームのASCドメインの発現上昇が報告されている（非特許文献29）。また、心筋梗塞モデルである虚血再灌流モデルにおいて、梗塞部位におけるNLRP3インフラマソーム関連遺伝子の発現上昇が認められ、NLRP3遺伝子のノックダウンにより梗塞面積の減少と心筋収縮力低下が抑制されることが報告されている（非特許文献30）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は急性心筋梗塞など虚血性心疾患の治療薬となると考えられる。

[0017] 全身性エリテマトーデス（SLE: systemic lupus erythematosus）患者の血清や糸球体において、IL-1 β 、又はIL-18の発現が増加し（非特許文献31、32）、マクロファージにおいてはNLRP3遺伝子の発現とIL-1 β の産生が増加することが報告されている（非特許文献33）。また、NLRP3遺伝子の活性化変異を有するNlrp3-R258Wマウスでは、プリスタンの投与で発現するループス腎炎様症状が増悪する（非特許文献34）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬はSLE治療薬となると考えられる。

[0018] 上記疾患の他にも、NLRP3インフラマソーム阻害薬によって有効性が期待される疾患として、全身型若年性特発性関節炎（非特許文献35）、再発性心膜炎（非特許文献36）、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）（非特許文献37）、シュニッツラー症候群（非特許文献38）、IL-1受容体拮抗分子欠損症（非特許文献39）、家族性地中海熱（非特許文献40）、メバロン酸キナーゼ欠損症（非特許文献40）、高IgD症候群（非特許文献40）、TNF受容体関連周期性症候群（非特許文献40）、ベーチェット病（非特許文献41）、肺がん（非特

許文献42)などが挙げられる。これら疾患は、canakinumabなどの抗IL-1 β 抗体やrilonaceptなどのIL-1阻害薬による治療効果が報告されている。NLRP3インフラマソームはIL-1 β などの炎症性サイトカインの産生に関与することから、NLRP3インフラマソーム阻害薬はこれら疾患の治療薬になると考えられる。

[0019] NLRP3 rs10733113遺伝子型は、乾癬患者に有意に増加しており、乾癬への感受性が高まっていることが報告されている（非特許文献43）。また、乾癬モデルであるIL-23誘発乾癬モデルにおいて、NLRP3欠損は乾癬症状を抑制することが報告されている（非特許文献44）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、乾癬の治療薬になると考えられる。

[0020] NLRP3インフラマソーム活性化と関連する痛風やアテローム性硬化症（動脈硬化症）及び慢性腎臓病において、高血圧を伴う。NLRP3欠損は、マウス左腎動脈狭窄モデルにおける高血圧を抑制することが報告されている（非特許文献45）。また、NLRP3インフラマソーム阻害薬であるMCC950は、deoxycorticosterone acetate食塩マウスモデルにおける高血圧を抑制することが報告されている（非特許文献46）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は高血圧の治療薬になると考えられる。

[0021] 糖尿病性網膜症患者の増殖膜においてNLRP3の発現が亢進していることが報告されている（非特許文献47）。また、糖尿病性網膜症モデルであるSTZ誘発網膜症モデルにおいて、NLRP3の発現が亢進している（非特許文献48）。本モデルにおいて、NLRP3 shRNAによるNLRP3発現低下は、IL-1 β 及びVEGF分泌減少、神経節細胞量増加、及び網膜障害回復を示すことが報告されている（非特許文献49）。以上の結果から、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、糖尿病性網膜症の治療薬になると考えられる。

[0022] アルツハイマー病患者、MCI（軽度認知障害）患者、及びアルツハイマー病モデルマウスであるAPP/PS1 マウスでは、脳におけるNLRP3インフラマソーム活性化が生じ、APP/PS1 マウスにおけるNLRP3欠損によって、空間記憶障害の発現が抑制される（非特許文献50）。NLRP3阻害薬であるMCC950は、APP/PS

1 マウスにおいて、ミクログリアにおけるNLRP3活性化を抑制し、認知機能障害を改善する（非特許文献5 1）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬はアルツハイマー病及びMCI治療薬になると考えられる。

[0023] パーキンソン病患者、及びパーキンソン病病態モデルである α -synuclein PFF (pre-formed fibril) 注入マウスの黒質においては、ミクログリアにおけるNLRP3インフラマソーム関連分子の発現増加とNLRP3インフラマソーム活性化が生じる（非特許文献5 2）。NLRP3阻害薬であるMCC950は、 α -synuclein PFF注入マウスにおいて、黒質におけるNLRP3活性化を抑制し、黒質のドパミンニューロンの神経細胞死を抑制する（非特許文献5 2）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬はパーキンソン病治療薬になると考えられる。

[0024] ハンチントン病患者では、NLRP3インフラマソーム関連サイトカインであるIL-1 β の脳脊髄液中濃度が増加する（非特許文献5 3）。ハンチントン病の病態モデルであるR6/2マウスにおいて、線条体でのNLRP3インフラマソーム発現量は増加する（非特許文献5 4）。NLRP3阻害薬であるMCC950は、R6/2マウスの線条体におけるNLRP3インフラマソーム活性化を抑止し、線条体における神経細胞死を抑制し、症状進行を抑制する（非特許文献5 5）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬はハンチントン病治療薬になると考えられる。

[0025] 筋萎縮性側索硬化症（ALS: Amyotrophic lateral sclerosis）患者の脊髄では、NLRP3インフラマソーム、IL-18、及び活性型caspase 1の発現が増加する（非特許文献5 6）。ALSモデルマウスであるSOD1G93Aマウス及びTDP-43Q331Kマウスの脊髄では、IL-1 β 、Nlrp3、Pycard、及びCasp1のmRNA発現が増加する（非特許文献5 7）。NLRP3阻害薬であるMCC950は、SOD1G93A及びTDP-43タンパクが誘導するミクログリアにおけるNLRP3活性化を抑制し、IL-1 β 産生を低下させる（非特許文献5 7）。SOD1G93Aマウスにおいて、IL-1 β もしくはcaspase1を欠損させると生存期間が延長し、IL-1 β 受容体抗体を投与すると病態進行が抑制され、生存期間が延長する（非特許文献5 8）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬はALS治療薬になると考えられる。

- [0026] 外傷性脳損傷 (TBI ; traumatic brain injury) 患者の脳組織や脳脊髄液中では、NLRP3インフラマソームの発現量が増加する (非特許文献 59、60)。TBIモデルラットの脳組織では、NLRP3インフラマソームの発現量が増加し、IL-1 β やIL-18の発現量も増加する (非特許文献 61)。NLRP3阻害薬であるMCC950は、TBIモデルマウスにおけるIL-1 β 産生を抑制し、脳外傷後の神経症状発現を抑制する (非特許文献 62)。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬はTBI治療薬になると考えられる。
- [0027] 脳梗塞患者、脳梗塞モデルである中大脳動脈閉塞 (MCAO ; middle cerebral artery occlusion (MCAO)) マウス、及び脳内出血モデルラットの脳組織においては、NLRP3インフラマソーム、IL-1 β 、及びIL-18の発現が増加する (非特許文献 63、64)。また、NLRP3阻害薬であるMCC950は、MCAOモデル、脳内出血モデルラットにおいて神経保護作用を示した。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、脳梗塞治療薬および脳出血治療薬になると考えられる。
- [0028] 側頭葉てんかん患者の脳組織、及びPilocarpine誘発てんかんモデルマウスでは、NLRP3インフラマソームの発現が増加する (非特許文献 65、66)。また、Pilocarpine誘発てんかんモデルマウスにおいて、NLRP3インフラマソームの欠損及びNLRP3阻害薬であるMCC950投与は、てんかん発現の原因となる海馬神経細胞のアポトーシスを抑制する (非特許文献 66)。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、てんかん治療薬になると考えられる。
- [0029] うつ病患者の末梢血中では、NLRP3インフラマソーム発現量、IL-1 β 濃度、及びIL-18濃度が増加し、IL-1 β 濃度とうつ病症状スコアは相関を示す (非特許文献 67)。うつ病の病態モデルであるLPS誘発モデル、慢性ストレス誘発モデル、又は社会敗北モデルにおいて、脳組織中のNLRP3インフラマソーム、IL-1 β 、又はIL-18の発現量の増加やNLRP3インフラマソーム活性化が生じる (非特許文献 68、69、70)。また、病態モデルにおいて、NLRP3阻害薬であるMCC950の投与やNLRP3欠損は、うつ症状の改善作用を示す (非特許文献 69、70)。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、うつ病治療薬

になると考えられる。

- [0030] 自閉スペクトラム症 (ASD;Autism Spectrum Disorder)患者の末梢血では、NLRP3インフラマソーム発現量やIL-1 β 、及びIL-18濃度が増加する（非特許文献71）。Maternal immune activation (MIA) モデルでは妊娠動物へのPolyIC投与により子にASD症状が発現するが、本モデルの胎児脳においてIL-1 β 発現が増加し、NLRP3阻害薬であるMCC950を母体に投与すると、子のASD症状発現が抑制される（非特許文献72）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、ASD治療薬になると考えられる。
- [0031] 脊髄を損傷させたマウスの脊髄では、NLRP3インフラマソーム、又はIL-1 β 発現が増加し、NLRP3活性化が認められる（非特許文献73、74）。また、NLRP3阻害薬であるMCC950投与を脊髄損傷後のマウスに投与すると、脊髄におけるNLRP3活性化やIL-1 β 発現を抑制し、運動機能の回復が促進される（非特許文献73）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、脊髄損傷の治療薬になると考えられる。
- [0032] 敗血症モデル動物である腸管穿孔モデルでは、脳内におけるNLRP3インフラマソーム、又はIL-1 β の発現増加と活性化が起こり、海馬神経細胞の障害や、敗血症性脳症の症状である記憶障害を呈する（非特許文献75、76）。NLRP3阻害薬であるMCC950を腸管穿孔モデルに投与すると、NLRP3インフラマソーム活性化が抑制され、記憶障害が改善する（非特許文献76）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、敗血症性脳症の治療薬になると考えられる。
- [0033] 神経障害性疼痛モデル動物であるchronic constriction injury (CCI)モデルでは、脊髄内グリア細胞やニューロンにおいてIL-1 β やNLRP3インフラマソーム関連分子の発現量が増加する（非特許文献77）。また、抗がん剤誘発神経障害における神経障害性疼痛モデルであるパクリタキセル誘発疼痛モデルにおいては、脊髄後根神経節や座骨神経において、NLRP3インフラマソーム関連分子の発現量が増加する（非特許文献78）。また、三叉神経痛モデル動物においては、脊髄後角におけるNLRP3インフラマソーム発現量が増加し、

脊髄内NLRP3を欠損させることで、脊髄内NLRP3インフラマソーム活性化及び機械的刺激に対するアロディニアが抑制される（非特許文献79）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、神経障害性疼痛の治療薬になると考えられる。

- [0034] SARS-CoV-2を感染させたマウスでは、肺組織においてIL-1 β やNLRP3インフラマソーム関連分子の発現量の増加が認められる。その一方、NLRP3ノックアウトマウスではそれら発現量の増加は認められず、SARS-CoV-2に起因する重篤な呼吸器炎症は抑制される。また、SARS-CoV-2を感染させたマウスにNLRP3阻害薬であるMCC950を投与すると、肺におけるNLRP3インフラマソームの活性化や過剰な免疫反応が抑制される（非特許文献80）。したがって、NLRP3インフラマソーム阻害薬は、SARS-CoV-2に起因するCOVID-19の治療薬になると考えられる。

先行技術文献

非特許文献

- [0035] [非特許文献1] Andersson, A et al., Pivotal advance: HMGB1 expression in active lesions of human and experimental multiple sclerosis. *J Leukoc Biol.*, 2008, Vol 84 (5), p.1248-55
- [非特許文献2] Voet, S et al., A20 critically controls microglia activation and inhibits inflammasome-dependent neuroinflammation. *Nat Commun.*, 2018, Vol 9(1), p2036.
- [非特許文献3] Politis, M et al., Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability. *Neurology*, 2012, Vol 79(6), p523-30.
- [非特許文献4] Hernandez-Pedro, N et al., PAMP-DAMPs interaction mediates development and progression of multiple sclerosis. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2016, Vol 8, p13-28.
- [非特許文献5] Denis, G et al., NLRP3 Plays a Critical Role in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Mediat

ing Th1 and Th17 Responses. J Immunol., 2010, Vol 185 (2) p974-981

[非特許文献 6] Jha, S et al., The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18. J Neurosci., 2010 Vol 30(47), p15811-20

[非特許文献 7] Guo, C et al., Development and Characterization of a Hydroxyl-Sulfonamide Analogue, 5-Chloro-N-[2-(4-hydroxysulfamoyl-phenyl)-ethyl]-2-methoxy-benzamide, as a Novel NLRP3 Inflammasome Inhibitor for Potential Treatment of Multiple Sclerosis. ACS Chem Neurosci., 2017, Vol 8(10), p2194-2201

[非特許文献 8] Akosua Vilaysane et al., The NLRP3 Inflammasome Promotes Renal Inflammation and Contributes to CKD. J Am Soc Nephrol. 2010 Oct; 21(10): 1732-1744.

[非特許文献 9] Shahzad K et al., Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy. Kidney Int. 2015 Jan;87(1):74-84.

[非特許文献 10] Gong W et al., NLRP3 deletion protects against renal fibrosis and attenuates mitochondrial abnormality in mouse with 5/6 nephrectomy. Am J Physiol Renal Physiol. 2016 May 15;310(10):F1081-8

[非特許文献 11] Ranson N et al., NLRP3-dependent and -independent processing Interleukin-1 β in active Ulcerative colitis. Int J Mol Sci 2018; 20pii:E57.

[非特許文献 12] Mao L et al., Loss-of-function CARD8 mutation causes NLRP3 inflammasome activation and Crohn's disease. J Clin Invest 2018; vol 128:1793-1806.

[非特許文献 13] Bauer C. et al., Protective and aggravating effects of NLRP3 inflammasome activation in IBD models : influence of genetic and environmental factors. Dig. Dis 2012 vol 30 suppl 1 82-90.

[非特許文献 1 4] Paramel V G et al., NLRP3 Inflammasome Expression and Activation in Human Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 20;5(5):e003031.

[非特許文献 1 5] Duewell P et al., NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010 Apr 29;464(7293):1357-61.

[非特許文献 1 6] Broderick L et al., The inflammasomes and autoimmune inflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:395-424.

[非特許文献 1 7] Sarrauste M C et al., INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res.* 2003 Jan 1;31(1):282-5.

[非特許文献 1 8] Brydges SD et al., Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies. *J Clin Invest.* 2013 Nov;123(11):4695-705.

[非特許文献 1 9] Jiang H et al., Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *J Exp Med.* 2017 Nov 6;214(11):3219-3238.

[非特許文献 2 0] Wree A et al., NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med (Berl).* 2014 Oct;92(10):1069-82.

[非特許文献 2 1] So AK et al., Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Nov;13(11):639-647.

[非特許文献 2 2] Martinon F et al., Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006 Mar 9;440(7081):237-41.

[非特許文献 2 3] Marchetti C et al., NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 suppresses joint inflammation in murine models of acute arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018 Aug 3;20(1):169.

[非特許文献 2 4] Mathews RJ et al., Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1202-10.

[非特許文献 2 5] Zhang Y et al., NLRP3 Inflammasome Plays an Important Role in the Pathogenesis of Collagen-Induced Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9656270.

[非特許文献 2 6] Watanabe H et al., Activation of the IL-1beta-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol.* 2007 Aug;127(8):1956-63.

[非特許文献 2 7] Niu L et al., Upregulation of NLRP3 Inflammasome in the Tears and Ocular Surface of Dry Eye Patients. *PLoS One.* 2015 May 11;10(5):e0126277.

[非特許文献 2 8] Zheng Q et al., Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes initiate inflammation in hyperosmolarity stressed human corneal epithelial cells and environment-induced dry eye patients. *Exp Eye Res.* 2015 May;134:133-40.

[非特許文献 2 9] Kawaguchi M et al., Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2011 Feb 15;123(6):594-604.

[非特許文献 3 0] Sandanger O et al., The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2013 Jul 1;99(1):164-74.

[非特許文献 3 1] Dellalibera-Joviliano R et al., Kinins and cytokines in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol.* 2003 Mar;30(3):485-92.

[非特許文献 3 2] Tucci M et al., Glomerular accumulation of plas

macytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin-18. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):251-62.

[非特許文献33] Yang CA et al., Sex-dependent differential activation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes in SLE macrophages. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):324-31.

[非特許文献34] Lu A et al., Hyperactivation of the NLRP3 Inflammasome in Myeloid Cells Leads to Severe Organ Damage in Experimental Lupus. *J Immunol.* 2017 Feb 1;198(3):1119-1129.

[非特許文献35] Ruperto N et al., Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 20;367(25):2396-406.

[非特許文献36] Klein AL et al., Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7;384(1):31-41.

[非特許文献37] Junge G et al., Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Seminars in Arthritis Rheumatism* 2017 Oct; 47(2):295-302.

[非特許文献38] Krause K et al., Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;139(4):1311-1320.

[非特許文献39] Garg M et al., Rilonacept maintains long-term inflammatory remission in patients with deficiency of the IL-1 receptor antagonist. *JCI Insight.* 2017 Aug 17;2(16).

[非特許文献40] De Benedetti F et al., Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med.* 2018 May 17;378(20):1908-1919.

[非特許文献41] Emmi G et al., Efficacy and safety profile of a

anti-interleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin. Rheumatol.*, 35 (2016), pp. 1281-1286.

[非特許文献 4 2] Ridker P.M. et al., Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *Lancet* (2017) 390 1833-42.

[非特許文献 4 3]

M Carlström et al., Genetic support for the role of the NLRP3 inflammasome in psoriasis susceptibility. *Exp Dermatol.* (2012) 21:932-7.

[非特許文献 4 4] J. A Diaz-Perez et al., Extracellular ATP and IL-23 Form a Local Inflammatory Circuit Leading to the Development of a Neutrophil-Dependent Psoriasiform Dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2018) 138:2595-605.

[非特許文献 4 5] Wang Q et al., Renin-Dependent Hypertension in Mice Requires the NLRP3-Inflammasome. *J. Hypertens* (2014) 3:187.

[非特許文献 4 6] Krishnan S M et al., Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Cardiovasc. Res.* (2019) 154: 776-787.

[非特許文献 4 7] Zhang Y et al., Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction. *Cell Death Dis.* 2017 Jul 20; 8(7):e2941.

[非特許文献 4 8] Sheng Li et al., Protective effects of sulforaphane on diabetic retinopathy: activation of the Nrf2 pathway and inhibition of NLRP3 inflammasome formation. *Exp Anim.* 2019 May 8;68(2):221-231.

[非特許文献 4 9] Guangrui Chai et al., NLRP3 Blockade Suppresses Pro-Inflammatory and Pro-Angiogenic Cytokine Secretion in Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Aug 25;13:3047-3058.

[非特許文献 5 0] Heneka MT et al., NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*. 2013 Jan 31;493(7434):674-8.

[非特許文献 5 1] Dempsey C et al., . Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- β and cognitive function in APP/PS1 mice. *Brain Behav Immun*. 2017 Mar; 61:306-316.

[非特許文献 5 2] Gordon R et al., Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Sci Transl Med*. 2018 Oct 31;10(465):eaah4066.

[非特許文献 5 3] Rodrigues FB et al., Cerebrospinal Fluid Inflammatory Biomarkers Reflect Clinical Severity in Huntington's Disease. *PLoS One*. 2016 Sep 22;11(9):e0163479.

[非特許文献 5 4] Paldino E et al., Pyroptotic cell death in the R6/2 mouse model of Huntington's disease: new insight on the inflammasome. *Cell Death Discov*. 2020 Jul 31;6:69.

[非特許文献 5 5] Chen KP et al., A selective inhibitor of the NLRP3 inflammasome as a potential therapeutic approach for neuroprotection in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neuroinflammation*. 2022 Feb 26;19(1):56.

[非特許文献 5 6] Johann S et al., NLRP3 inflammasome is expressed by astrocytes in the SOD1 mouse model of ALS and in human sporadic ALS patients. *Glia*. 2015 Dec;63(12):2260-73.

[非特許文献 5 7] Deora V et al., The microglial NLRP3 inflammasome is activated by amyotrophic lateral sclerosis proteins. *Glia*. 2020 Feb;68(2):407-421.

[非特許文献 5 8] Meissner F et al., A. Mutant superoxide dismutase 1-induced IL-1 β accelerates ALS pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci*

i U S A. 2010 Jul 20;107(29):13046-50.

[非特許文献 5 9] Lin C et al., Omega-3 fatty acids regulate NLRP3 inflammasome activation and prevent behavior deficits after traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2017 Apr;290:115-122.

[非特許文献 6 0] Wallisch JS et al., Cerebrospinal Fluid NLRP3 is Increased After Severe Traumatic Brain Injury in Infants and Children. *Neurocrit Care*. 2017 Aug;27(1):44-50.

[非特許文献 6 1] Liu HD et al., Expression of the NLRP3 inflammasome in cerebral cortex after traumatic brain injury in a rat model. *Neurochem Res*. 2013 Oct;38(10):2072-83.

[非特許文献 6 2] Ismael S et al., MCC950, the Selective Inhibitor of Nucleotide Oligomerization Domain-Like Receptor Protein-3 Inflammasome, Protects Mice against Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2018 Jun 1;35(11):1294-1303.

[非特許文献 6 3] Fann DY et al., Intravenous immunoglobulin suppresses NLRP1 and NLRP3 inflammasome-mediated neuronal death in ischemic stroke. *Cell Death Dis*. 2013 Sep 5;4(9):e790.

[非特許文献 6 4] Feng L et al., P2X7R blockade prevents NLRP3 inflammasome activation and brain injury in a rat model of intracerebral hemorrhage: involvement of peroxynitrite. *J Neuroinflammation*. 2015 Oct 17;12:190.

[非特許文献 6 5] Yue J et al., NLRP3 inflammasome and endoplasmic reticulum stress in the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsy: molecular insights into their interdependence. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020 Dec;46(7):770-785.

[非特許文献 6 6] Wu C et al., The Role of NLRP3 and IL-1 β in Refractory Epilepsy Brain Injury. *Front Neurol*. 2020 Feb 7;10:1418.

[非特許文献 6 7]

Alcocer-Gómez E et al., NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2014 Feb;36:111-7.

[非特許文献 6 8] Zhang Y et al., Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors. *CNS Neurosci Ther.* 2014 Feb;20(2):119-24.

[非特許文献 6 9] Iwata M et al., Psychological Stress Activates the Inflammasome via Release of Adenosine Triphosphate and Stimulation of the Purinergic Type 2X7 Receptor. *Biol Psychiatry.* 2016 Jul 1;80(1):12-22.

[非特許文献 7 0] Li W et al., Inhibition of the NLRP3 inflammasome with MCC950 prevents chronic social isolation-induced depression-like behavior in male mice. *Neurosci Lett.* 2021 Nov 20;765:136290.

[非特許文献 7 1] Saresella M et al., Multiple inflammasome complexes are activated in autistic spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2016 Oct;57:125-133.

[非特許文献 7 2]

Szabó D et al., Maternal P2X7 receptor inhibition prevents autism-like phenotype in male mouse offspring through the NLRP3-IL-1 β pathway. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar;101:318-332.

[非特許文献 7 3] Amo-Aparicio J et al., Inhibition of the NLRP3 inflammasome by OLT1177 induces functional protection and myelin preservation after spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2022 Jan;347:113889.

[非特許文献 7 4] Jiao J et al., MCC950, a Selective Inhibitor of NLRP3 Inflammasome, Reduces the Inflammatory Response and Improves Neurological Outcomes in Mice Model of Spinal Cord Injury. *Front Mol Biosci.* 2020 Mar 3;7:37.

[非特許文献 7 5] Ding H et al., Fisetin ameliorates cognitive impairment by activating mitophagy and suppressing neuroinflammation in

rats with sepsis-associated encephalopathy. CNS Neurosci Ther. 2022 Feb;28(2):247-258.

[非特許文献 7 6] Fu Q et al., NLRP3/Caspase-1 Pathway-Induced Pyroptosis Mediated Cognitive Deficits in a Mouse Model of Sepsis-Associated Encephalopathy. Inflammation. 2019 Feb;42(1):306-318.

[非特許文献 7 7] Xu L et al., MiR-34c Ameliorates Neuropathic Pain by Targeting NLRP3 in a Mouse Model of Chronic Constriction Injury. Neuroscience. 2019 Feb 10;399:125-134.

[非特許文献 7 8] Jia M et al., Activation of NLRP3 inflammasome in peripheral nerve contributes to paclitaxel-induced neuropathic pain. Mol Pain. 2017 Jan-Dec;13:1744806917719804.

[非特許文献 7 9] Sun X et al., The NLRP3-related inflammasome modulates pain behavior in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Life Sci. 2021 Jul 15;277:119489.

[非特許文献 8 0] Zeng J et al., Specific inhibition of the NLRP3 inflammasome suppresses immune overactivation and alleviates COVID-19 like pathology in mice. EBioMedicine. 2022 Jan;75:103803.

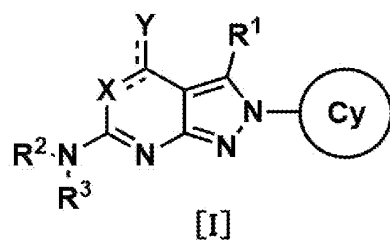
発明の概要

[0036] 本発明は、NLRP3インフラマソーム阻害活性を有する6-アミノピラゾロピリミジン化合物又はその製薬上許容される塩、それを含む医薬組成物、及びその医薬用途等を提供する。すなわち、本発明は、以下に例示する態様を含む。

[0037] [項 1]

式 [1] の化合物又はその製薬上許容される塩（以下、本明細書において「式 [1] の化合物又はその製薬上許容される塩」を「化合物 [1] 」ともいう）。

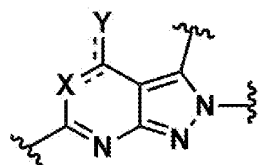
[化1]



{式中、

部分構造：

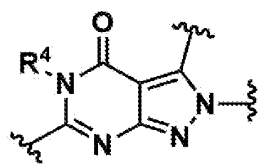
[化2]



は、

(1) 式：

[化3]



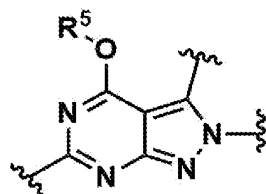
{式中、

R^4 は、水素又は C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又はシアノで置換されてもよい）である}

で示される構造、又は

(2) 式：

[化4]



[式中、

R^5 は、 C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) C_{1-4} アルコキシ、又は

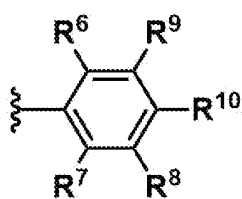
(d) C_{3-6} シクロアルキル、で置換されてもよい} 又は C_{1-4} ハロアルキルである]

で示される構造であり、

環基Cyは、

(1) 式：

[化5]



(式中、

R^6 及び R^7 は各々独立して、

(a) 水素、

(b) ヒドロキシ、

(c) シアノ、

(d) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルコキシ、及び

(3) C_{3-6} シクロアルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、

(e) C_{1-6} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、 C_{3-6} シクロアルキルで置換されてもよい)、

(f) ハロゲン、

- (g) C_{1-4} ハロアルキル、
- (h) $-CHO$ 、
- (i) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (j) $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (k) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、
- (m) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (n) $-NR^{11}R^{12}$ (ここで、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、水素又は2, 4-ジメトキシベンジルであるか、あるいは、 R^{11} と R^{12} が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $-NR^{11}R^{12}$ 基が、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から6員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい)、又は
- (o) C_{3-6} シクロアルキル、であり、
 R^8 及び R^9 は各々独立して、
 - (a) 水素、
 - (b) C_{1-4} アルキル、又は
 - (c) C_{1-4} ハロアルキル、であり、
 R^{10} は、
 - (a) 水素、
 - (b) シアノ、
 - (c) C_{1-6} アルキル、
 - (d) C_{2-6} アルケニル、
 - (e) C_{2-5} アルキニル、
 - (f) C_{1-4} アルコキシ、
 - (g) ハロゲン、
 - (h) C_{1-6} ハロアルキル、
 - (i) C_{2-6} ハロアルケニル、
 - (j) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
 - (k) C_{3-6} シクロアルキル (ここで、該シクロアルキルは、 C_{1-4} ハロアル

キルで置換されてもよい)、

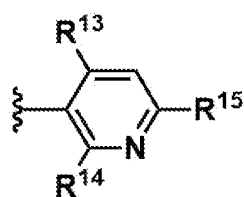
(m) C_{5-6} シクロアルケニル、又は

(n) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1
又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、である)

で示される基、

(2) 式:

[化6]



{式中、

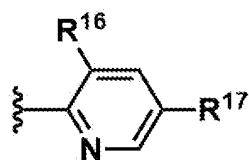
R¹³及びR¹⁴は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R¹⁵は、 C_{1-4} ハロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである}

で示される基、

(3) 式:

[化7]



(式中、

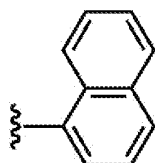
R¹⁶は、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンであり、

R¹⁷は、ハロゲン又は C_{1-4} ハロアルキルである)

で示される基、又は

(4) 式:

[化8]



で示される基、であり、

R^1 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^2 及び R^3 は各々独立して、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) C_{1-4} アルコキシ、

(b) C_{3-6} シクロアルキル、又は

(c) フェニル (ここで、該フェニルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) で置換されてもよい}、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) C_{1-4} ハロアルキル、

(5) $-CD_3$ 、

(6) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、

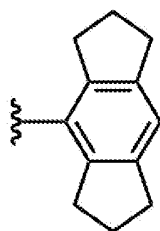
(7) C_{3-6} シクロアルキル、

(8) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル (ここで、該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキルで置換されてもよい)、

(9) フェニル、又は

(10) 式：

[化9]



で示される基であるか、

あるいは、 R^2 と R^3 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $-NR^2R^3$ 基が

(a) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、又は

(c) フェニル、で置換されてもよい}、

(4) C_{1-4} アルコキシ、

(5) ハロゲン、

(6) C_{1-4} ハロアルキル、

(7) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、

(8) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(9) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、

(10) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(11) $-CONH-C_{1-4}$ アルキル、

(12) $-NHCO-C_{1-4}$ アルキル、

(13) $-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである)、

(14) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、

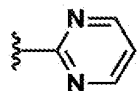
(15) $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(16) C_{3-6} シクロアルキル、

(17) フェニル、

(18) 式：

[化10]



で示される基、及び

(19) オキシ、からなる群から独立して選択される1から4個の置換基で置換されてもよい)、

(b) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、7から9員のスピロヘテロシクロアルキル(ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基{ここで、該縮合環基は、

(1) ハロゲン、

(2) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、及び

(3) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、又は

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から8員の架橋ヘテロシクロアルキル{ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、

(1) ハロゲン、

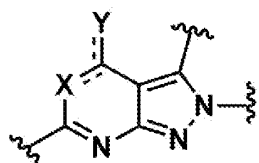
(2) $-CO-C_{1-4}$ アルキル(ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、及び

(3) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい}

[項2]

部分構造：

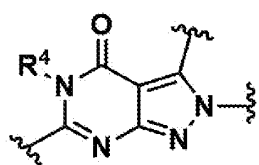
[化11]



が、

(1) 式：

[化12]

(式中、 R^4 は項1と同義である)

で示される構造である、項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項3]

 R^1 が水素である、項1又は2に記載の化合物又はその製薬上許容される塩

。

[項4]

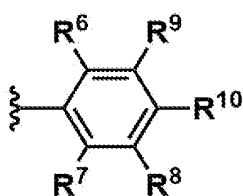
 R^4 が水素である、項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項5]

環基C_yが、

(1) 式：

[化13]



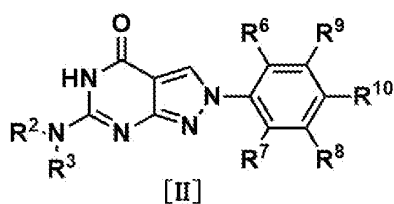
(式中、各記号は項1と同義である)

で示される基である、項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 6]

式 [I I] で示される、項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化14]



(式中、各記号は項 1 と同義である)

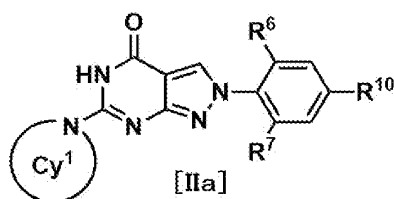
[項 7]

R⁸及びR⁹が水素である、項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 8]

式 [I I a] で示される、項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化15]



(式中、R⁶、R⁷、及びR¹⁰は項 1 と同義であり、

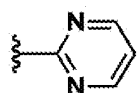
環基C y¹は、

(1) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

- (b) シアノ、
- (c) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (1) ヒドロキシ、
 - (2) C_{1-4} アルコキシ、又は
 - (3) フェニル、で置換されてもよい}、
- (d) C_{1-4} アルコキシ、
- (e) ハロゲン、
- (f) C_{1-4} ハロアルキル、
- (g) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (h) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (i) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、
- (j) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (k) $-CONH-C_{1-4}$ アルキル、
- (m) $-NHCO-C_{1-4}$ アルキル、
- (n) $-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである)、
- (o) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、
- (p) $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (q) C_{3-6} シクロアルキル、
- (r) フェニル、
- (s) 式：

[化16]



で示される基、及び

- (t) オキソ、からなる群から独立して選択される 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい]、

(2) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、7から9員のスピロヘテロシクロアルキル（ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

(3) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基 {ここで、該縮合環基は、

(a) ハロゲン、

(b) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、及び

(c) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、又は

(4) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、

(a) ハロゲン、

(b) $-CO-C_{1-4}$ アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、及び

(c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい} である)

[項9]

項1から8のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[項10]

項1から8のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、NLRP3インフラマソーム阻害剤。

[項11]

項1から8のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性

寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群及び慢性乳児神経皮膚関節症候群／新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[項 1 2]

治療上有効量の項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、NLRP3インフラマソームを阻害する方法。

[項 1 3]

治療上有効量の項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群及び慢性乳児神経皮膚関節症候群／新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[項 1 4]

NLRP3インフラマソーム阻害剤を製造するための項 1 から 8 のいずれか一項

に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[項 1 5]

多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群及び慢性乳児神経皮膚関節症候群／新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[項 1 6]

NLRP3インフラマソームの阻害に使用するための、項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 1 7]

多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群及び慢性乳児神経皮膚関節症候群／新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防

に使用するための、項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 18]

項 9 に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群及び慢性乳児神経皮膚関節症候群／新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業用パッケージ。

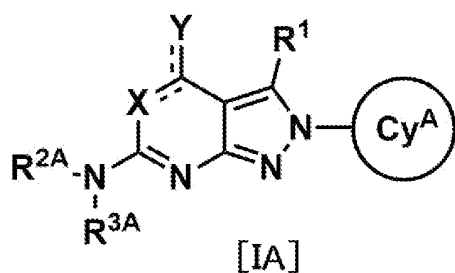
[項 19]

項 9 に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群及び慢性乳児神経皮膚関節症候群／新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業用キット。

[0038] [項 1 A]

式 [I A] の化合物又はその製薬上許容される塩（以下、本明細書において「式 [I A] の化合物又はその製薬上許容される塩」を「化合物 [I A] 」ともいう）。

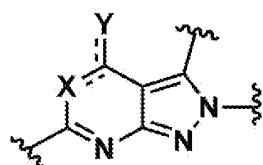
[化17]



{式中、

部分構造：

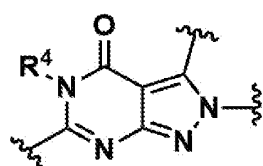
[化18]



は、

(1) 式：

[化19]



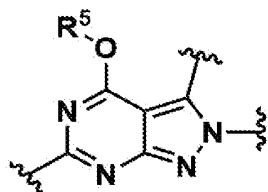
{式中、

R^4 は、水素又は C_{1-4} アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又はシアノで置換されてもよい）である}

で示される構造、又は

(2) 式：

[化20]



〔式中、

R⁵は、C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

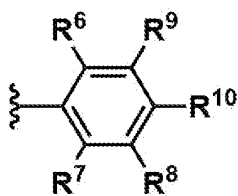
(c) C₁₋₄アルコキシ、又は(d) C₃₋₆シクロアルキル、で置換されてもよい} 又はC₁₋₄ハロアルキルである]

で示される構造であり、

環基C_y^Aは、

(1) 式：

[化21]



(式中、

R⁶及びR⁷は各々独立して、

(a) 水素、

(b) ヒドロキシ、

(c) シアノ、

(d) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C₁₋₄アルコキシ、及び

(3) C_{3-6} シクロアルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、

(e) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、 C_{3-6} シクロアルキルで置換されてもよい）、

(f) ハロゲン、

(g) C_{1-4} ハロアルキル、

(h) $-CHO$ 、

(i) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、

(j) $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(k) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、

(m) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(n) $-NR^{11}R^{12}$ （ここで、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、水素又は2, 4-ジメトキシベンジルであるか、あるいは、 R^{11} と R^{12} が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $-NR^{11}R^{12}$ 基が、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から6員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい）、又は

(o) C_{3-6} シクロアルキル、であり、

R^8 及び R^9 は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、又は

(c) C_{1-4} ハロアルキル、であり、

R^{10} は、

(a) 水素、

(b) シアノ、

(c) C_{1-6} アルキル、

(d) C_{2-6} アルケニル、

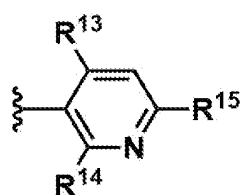
(e) C_{2-5} アルキニル、

(f) C_{1-4} アルコキシ、

- (g) ハロゲン、
 - (h) C_{1-6} ハロアルキル、
 - (i) C_{2-6} ハロアルケニル、
 - (j) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
 - (k) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい）、
 - (m) C_{5-6} シクロアルケニル、又は
 - (n) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル、である）
- で示される基、

(2) 式：

[化22]



{式中、

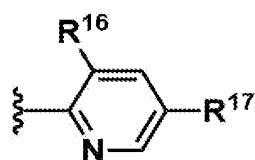
R^{13} 及び R^{14} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^{15} は、 C_{1-4} ハロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである}

で示される基、

(3) 式：

[化23]



(式中、

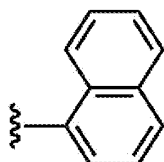
R^{16} は、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンであり、

R^{17} は、ハロゲン又は C_{1-4} ハロアルキルである)

で示される基、

(4) 式：

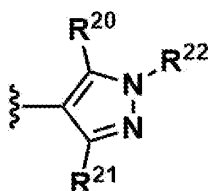
[化24]



で示される基、又は

(5) 式：

[化25]



(式中、

R^{20} 及び R^{21} は各々独立して、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルであり、

R^{22} は、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである)

で示される基、であり、

R^1 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^{2A} 及び R^{3A} は各々独立して、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

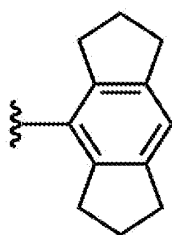
(b) C_{1-4} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(c) C_{3-6} シクロアルキル、又は

(d) フェニル (ここで、該フェニルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) で置換されてもよい}、

- (3) C_{1-4} アルコキシ、
- (4) C_{1-4} ハロアルキル、
- (5) $-CD_3$ 、
- (6) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、
- (7) C_{3-6} シクロアルキル、
- (8) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル（ここで、該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキルで置換されてもよい）、
- (9) フェニル、又は
- (10) 式：

[化26]



で示される基であるか、

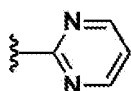
あるいは、 R^{2A} と R^{3A} が、これらが結合する窒素原子と一緒に、 $-NR^{2A}R^{3A}$ 基が、

(a) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、又は
 - (c) フェニル、で置換されてもよい}、

- (4) C_{1-4} アルコキシ、
- (5) ハロゲン、
- (6) C_{1-4} ハロアルキル、
- (7) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (8) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (9) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、
- (10) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (11) $-CONH-C_{1-4}$ アルキル、
- (12) $-NHCO-C_{1-4}$ アルキル、
- (13) $-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである)、
- (14) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、
- (15) $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (16) C_{3-6} シクロアルキル、
- (17) フェニル、
- (18) 式：

[化27]



で示される基、及び

- (19) オキソ、からなる群から独立して選択される 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい]、
- (b) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、7 から 9 員のスピロヘテロシクロアルキル (ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、
- (c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、6 から 9 員の飽和又は部分不飽和縮合環基 {ここで、該

縮合環基は、

(1) ハロゲン、

(2) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、及び

(3) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、からなる群から独立して選択される 1
又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1
又は 2 個含有する、6 から 8 員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架
橋ヘテロシクロアルキルは、

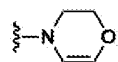
(1) ハロゲン、

(2) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキ
シで置換されてもよい)、及び

(3) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1
又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、又は

(e) 式：

[化28]

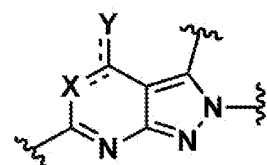


で示される基を形成してもよい}

[項 2 A]

部分構造：

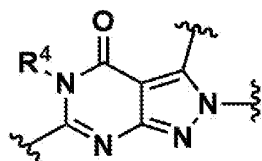
[化29]



が、

(1) 式：

[化30]



(式中、 R^4 は項1 Aと同義である)

で示される構造である、項1 Aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項3 A]

R^1 が水素である、項1 A又は2 Aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項4 A]

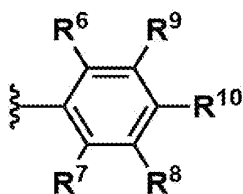
R^4 が水素である、項1 Aから3 Aのいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項5 A]

環基Cy^Aが、

(1) 式：

[化31]



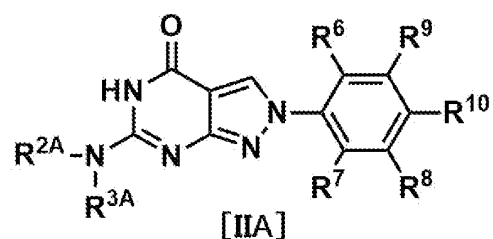
(式中、各記号は項1 Aと同義である)

で示される基である、項1 Aから4 Aのいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項6 A]

式[11 A]で示される、項1 Aから5 Aのいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化32]



(式中、各記号は項 1 A と同義である)

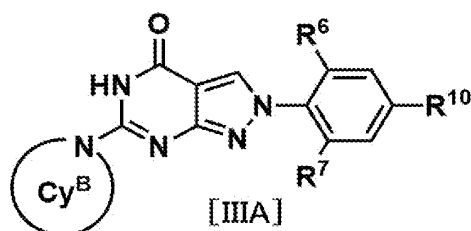
[項 7 A]

R⁸及びR⁹が水素である、項 1 A から 6 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 8 A]

式 [I I I A] で示される、項 1 A から 7 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化33]

(式中、R⁶、R⁷、及びR¹⁰は項 1 A と同義であり、環基Cy^Bは、

(1) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

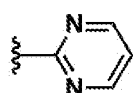
(c) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C₁₋₄アルコキシ、又は

- (3) フェニル、で置換されてもよい}、
- (d) C_{1-4} アルコキシ、
- (e) ハロゲン、
- (f) C_{1-4} ハロアルキル、
- (g) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (h) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (i) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、
- (j) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (k) $-CONH-C_{1-4}$ アルキル、
- (m) $-NHCO-C_{1-4}$ アルキル、
- (n) $-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである)、
- (o) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、
- (p) $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (q) C_{3-6} シクロアルキル、
- (r) フェニル、
- (s) 式：

[化34]



で示される基、及び

(t) オキソ、からなる群から独立して選択される 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい]、

(2) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、7 から 9 員のスピロヘテロシクロアルキル (ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(3) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1

又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基 {ここで、該縮合環基は、

(a) ハロゲン、

(b) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、及び

(c) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、

(4) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、

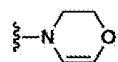
(a) ハロゲン、

(b) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、及び

(c) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、又は

(5) 式：

[化35]



で示される基である)

[項9A]

環基 C_y^B が、

(1) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

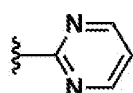
(c) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C_{1-4} アルコキシ、又は

- (3) フェニル、で置換されてもよい}、
- (d) C_{1-4} アルコキシ、
- (e) ハロゲン、
- (f) C_{1-4} ハロアルキル、
- (g) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (h) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (i) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、
- (j) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (k) $-CONH-C_{1-4}$ アルキル、
- (m) $-NHCO-C_{1-4}$ アルキル、
- (n) $-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである)、
- (o) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、
- (p) $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (q) C_{3-6} シクロアルキル、
- (r) フェニル、
- (s) 式：

[化36]



で示される基、及び

(t) オキソ、からなる群から独立して選択される 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい]、又は

(2) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、6 から 8 員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、

- (a) ハロゲン、

(b) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、及び

(c) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}

である、項 8 A に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 10 A]

環基 C_y^B が、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、又は

(c) フェニル、で置換されてもよい}、

(4) C_{1-4} アルコキシ、

(5) ハロゲン、

(6) C_{1-4} ハロアルキル、

(7) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ ハロアルキル、

(8) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(9) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、

(10) $-\text{CO}-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、

(11) $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、

(12) $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、

(13) $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである)、

(14) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、

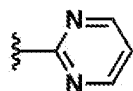
(15) $-\text{SO}_2-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、

(16) C_{3-6} シクロアルキル、

(17) フェニル、

(18) 式：

[化37]



で示される基、及び

(19) オキシ、からなる群から独立して選択される1から4個の置換基で置換されてもよい]である、項9Aに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項11A]

環基 C_y^B が、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-6} アルキル〔ここで、該アルキルは、ヒドロキシ、又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい〕、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、

(5) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル〔ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい〕、

(6) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、

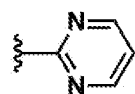
(7) $-\text{CO}-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、

(8) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、

(9) $-\text{SO}_2-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、

(10) 式：

[化38]

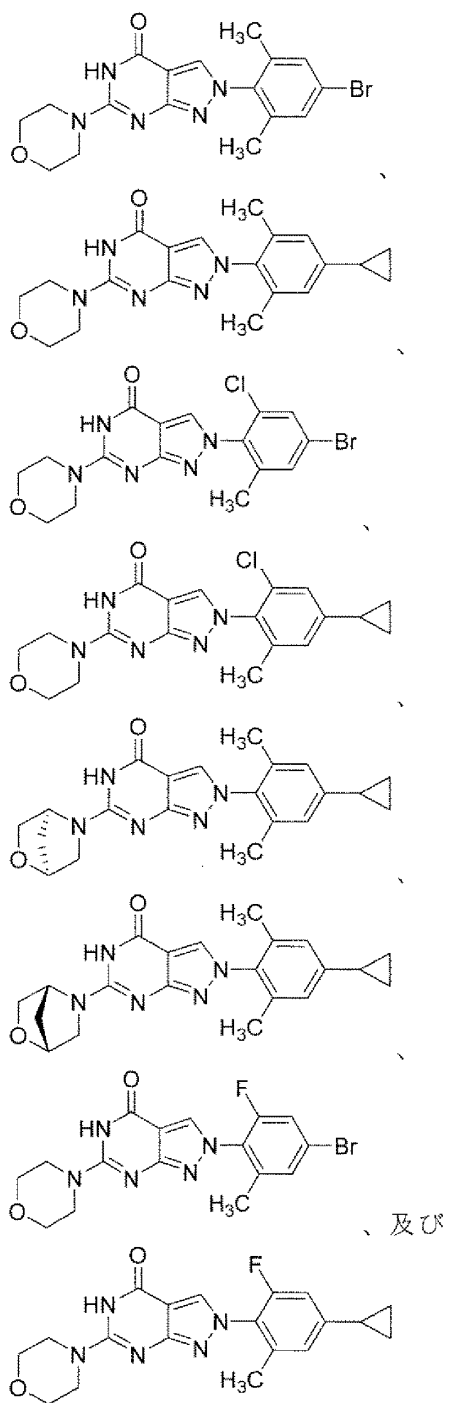


で示される基、及び

（１１）オキソ、からなる群から独立して選択される１から４個の置換基で置換されてもよい]である、項１０Ａに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項１２Ａ]

下記構造式：



からなる群から選択される、項 1 A に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 1 3 A]

項 1 A から 1 2 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[項 1 4 A]

項 1 A から 1 2 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、NLRP3インフラマソーム阻害剤。

[項 1 5 A]

項 1 A から 1 2 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[項 1 6 A]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項 1 5 A に記載の治療剤又は予防剤。

[項 1 7 A]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系

炎症性疾患である、項 1 5 A に記載の治療剤又は予防剤。

[項 1 8 A]

治療上有効量の項 1 A から 1 2 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、NLRP3インフラマソームを阻害する方法。

[項 1 9 A]

治療上有効量の項 1 A から 1 2 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[項 2 0 A]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項 1 9 A に記載の方法。

[項 2 1 A]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系

炎症性疾患である、項 1 9 A に記載の方法。

[項 2 2 A]

NLRP3インフラマソーム阻害剤を製造するための項 1 A から 1 2 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[項 2 3 A]

多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための項 1 A から 1 2 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[項 2 4 A]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項 2 3 A に記載の使用。

[項 2 5 A]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、項 2 3 A に記載の使用。

[項 2 6 A]

NLRP3インフラマソームの阻害に使用するための、項 1 A から 1 2 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 2 7 A]

多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、項 1 A から 1 2 A のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 2 8 A]

炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、項 2 7 A に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 2 9 A]

クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、項 2 7 A に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[項 3 0 A]

項 1 3 A に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1 受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19 及び TNF 受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業用パッケージ。

[項 3 1 A]

項 1 3 A に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1 受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パー

キンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業用キット。

発明を実施するための形態

[0039] 本明細書における用語の定義は以下の通りである。

[0040] 化学式における以下：

[化39]



の波線は、当該化学式で示される構造又は基の結合部位を示す。

[0041] 「C₁₋₄アルキル」とは、炭素数1から4の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「C₁₋₄アルキル」には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、及びtert-ブチルが含まれる。

[0042] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素数1から6の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「C₁₋₆アルキル」には、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、2-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、及び2-エチルブチルが含まれる。好ましくは、メチルである。

- [0043] 「C₂₋₆アルケニル」とは、炭素原子を2から6個含有し、少なくとも1個の二重結合を含有する、直鎖状又は分岐鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。
。「C₂₋₆アルケニル」には、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル、1, 1-ジメチル-2-プロペニル、4-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、及び1-メチル-2-ブテニルが含まれる。
- [0044] 「C₂₋₅アルキニル」とは、炭素原子を2から5個含有し、少なくとも1個の三重結合を含有する、直鎖状又は分岐鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。
。「C₂₋₅アルキニル」には、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、及び2-ペンチニルが含まれる。
- [0045] 「C₁₋₄アルコキシ」とは、上記「C₁₋₄アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。「C₁₋₄アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、及びtert-ブトキシが含まれる。
- [0046] 「C₁₋₆アルコキシ」とは、上記「C₁₋₆アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。「C₁₋₆アルコキシ」には、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、及び2-エチルブトキシが含まれる。
- [0047] 「ハロゲン」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素が含まれる。
。好ましくは、フッ素、塩素、及び臭素である。
- [0048] 「C₁₋₄ハロアルキル」とは、上記「ハロゲン」の群より独立して選択される1から7個のハロゲンで置換された上記「C₁₋₄アルキル」を意味する。「

C₁₋₄ハロアルキル」には、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、1, 1-ジフルオロエチル、1-フルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、及び4, 4, 4-トリフルオロブチルが含まれる。

[0049] 「C₁₋₆ハロアルキル」とは、上記「ハロゲン」の群より独立して選択される1から9個のハロゲンで置換された上記「C₁₋₆アルキル」を意味する。「C₁₋₆ハロアルキル」には、例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1-フルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3-フルオロプロピル、3-クロロプロピル、1, 1-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、及び6, 6, 6-トリフルオロヘキシルが含まれる。

[0050] 「C₂₋₆ハロアルケニル」とは、上記「ハロゲン」の群より独立して選択される1から9個のハロゲンで置換された上記「C₂₋₆アルケニル」を意味する。「C₂₋₆ハロアルケニル」には、例えば、2-フルオロエテニル、3-クロロプロペニル、2-フルオロプロペニル、1-トリフルオロメチルエテニル、及び4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブテニルが含まれる。

[0051] 「C₃₋₆シクロアルキル」とは、炭素数3から6個を有する単環式飽和炭化水素環基を意味する。「C₃₋₆シクロアルキル」には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。好ましくは、シクロプロピルである。

[0052] 「C₅₋₆シクロアルケニル」とは、炭素数5から6個を有し、少なくとも1

個の二重結合を含む単環式部分不飽和炭化水素環基を意味する。「C₅₋₆シクロアルケニル」には、例えば、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘキサジエニルが含まれる。

[0053] 「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル」には、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、ジオキサニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、1, 3-ジアザシクロヘキサニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジニル、及びジオキサニルが含まれる。

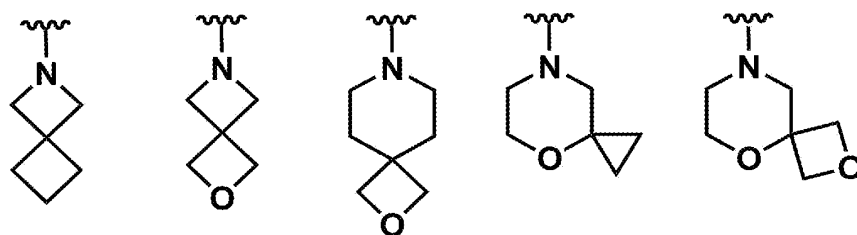
[0054] 「窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、4から7員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル」には、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサニル、ジチオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、1, 3-ジアザシクロヘキサニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ヘキサ

ヒドロトリアジニル、アゼパニル、オキセパニル、ジアゼパニル（例えば 1, 4-ジアゼパニル）、オキサゼパニル（例えば 1, 4-オキサゼパニル及び 1, 2-オキサゼパニル）、ジオキサゼパニル（例えば 1, 5, 2-ジオキサゼパニル）、及びチアゼパニルが含まれる。好ましくは、モルホリニルである。

[0055] 「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 6 員のヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 6 員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、5 から 6 員のヘテロシクロアルキル」には、例えば、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、ジオキサラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、1, 3-ジアザシクロヘキサニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロ-1, 2-オキサジニル、及びジオキサニルが含まれる。

[0056] 「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、7 から 9 員のスピロヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、7 から 9 員のスピロ型飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、7 から 9 員のスピロヘテロシクロアルキル」には、例えば、以下の基：

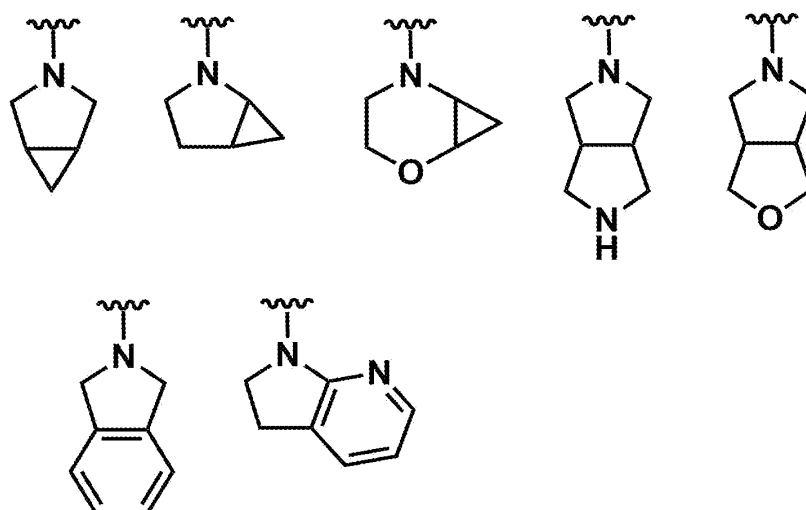
[化40]



が含まれる。

- [0057] 「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から9員の縮合ヘテロ環基であって、縮合環を構成する環に少なくとも1個の飽和環が含まれる縮合環基を意味する。「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基」には、例えば、以下の基：

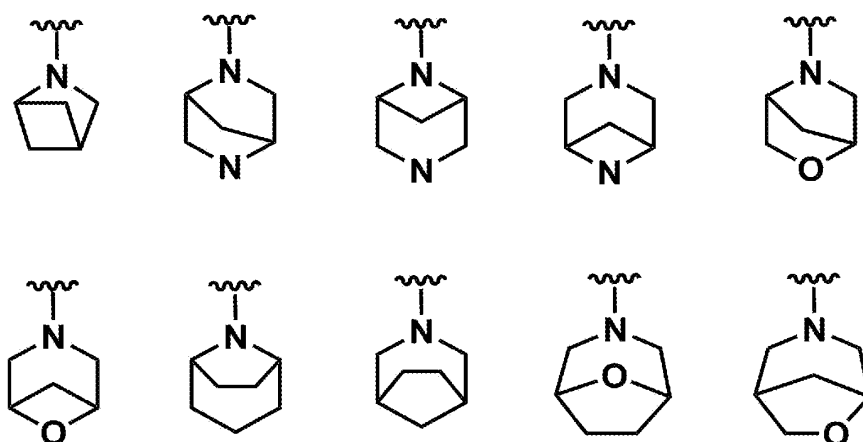
[化41]



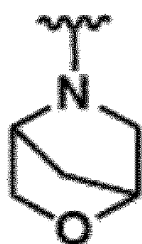
が含まれる。

- [0058] 「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から8員の架橋ヘテロシクロアルキル」とは、環構成原子として炭素原子以外に、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から8員の架橋型飽和ヘテロ環基を意味する。「窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から8員の架橋ヘテロシクロアルキル」には、例えば、以下の基：

[化42]



が含まれる。好ましくは、以下の基：



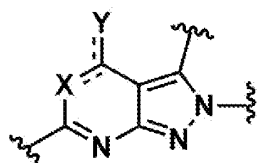
である。

[0059] α が β で「置換されてもよい」とは、 α が無置換であるか、又は α の置換可能な任意の水素が β で置き換えられることを意味する。例えば「ヒドロキシで置換されてもよい C_{1-6} アルキル」とは、 C_{1-6} アルキルが無置換であるか、又は C_{1-6} アルキルにおける任意の水素がヒドロキシで置換されることを意味する。

[0060] 式〔I〕の化合物の各置換基の具体的態様を以下に例示するが、式〔I〕の化合物の各置換基はその具体的態様に限定されるものではなく、また、式〔I〕の化合物は各置換基における具体的態様の任意の二以上を組み合わせた態様も含む。

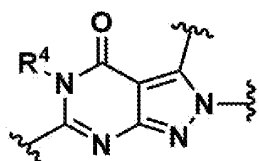
[0061] 部分構造：

[化43]



は、好ましくは、式：

[化44]



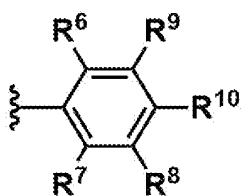
(式中、 R^4 は、前記における定義と同義である)

で示される構造である。

[0062] 環基C_yは、好ましくは、

(1) 式：

[化45]

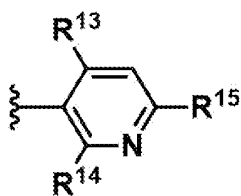


(式中、各記号は、前記における定義と同義である)

で示される基、

(2) 式：

[化46]

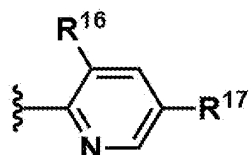


(式中、各記号は、前記における定義と同義である)

で示される基、又は

(3) 式：

[化47]



(式中、各記号は、前記における定義と同義である)

で示される基である。

[0063] R¹は、好ましくは、水素である。

[0064] R²及びR³は、好ましくは、各々独立して、

(1) 水素、

(2) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) C₁₋₄アルコキシ、

(b) C₃₋₆シクロアルキル、又は

(c) フェニル (ここで、該フェニルは、C₁₋₄アルコキシで置換されてもよい) で置換されてもよい}、

(3) C₁₋₄アルコキシ、

(4) C₁₋₄ハロアルキル、

(5) -CD₃、

(6) -CO-C₁₋₄アルキル、

(7) C₃₋₆シクロアルキル、

(8) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル (ここで、該ヘテロシクロアルキルは、C₁₋₄アルキルで置換されてもよい)、又は

(9) フェニル、であるか、

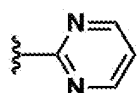
あるいは、R²とR³が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、-NR²R³基が、

(a) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原

子を1から3個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-4} アルコキシ、又は
 - (c) フェニル、で置換されてもよい}、
- (4) C_{1-4} アルコキシ、
- (5) ハロゲン、
- (6) C_{1-4} ハロアルキル、
- (7) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (8) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (9) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、
- (10) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (11) $-CONH-C_{1-4}$ アルキル、
- (12) $-NHCO-C_{1-4}$ アルキル、
- (13) $-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである)、
- (14) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、
- (15) $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (16) C_{3-6} シクロアルキル、
- (17) フェニル、
- (18) 式：

[化48]



で示される基、及び

(19) オキソ、からなる群から独立して選択される1から4個の置換基で置換されてもよい]、

(b) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、7から9員のスピロヘテロシクロアルキル(ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基{ここで、該縮合環基は、

(1) ハロゲン、

(2) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、及び

(3) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、又は

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から8員の架橋ヘテロシクロアルキル{ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、

(1) ハロゲン、

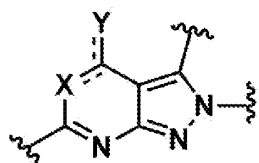
(2) $-CO-C_{1-4}$ アルキル(ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、及び

(3) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}を形成してもよい。

[0065] 式[IA]の化合物の各置換基の具体的態様を以下に例示するが、式[IA]の化合物の各置換基はその具体的態様に限定されるものではなく、また、式[IA]の化合物は各置換基における具体的態様の任意の二以上を組み合わせた態様も含む。

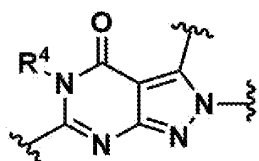
[0066] 部分構造：

[化49]



は、好ましくは、式：

[化50]



(式中、 R^4 は、前記における定義と同義である)

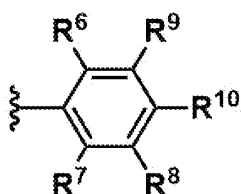
で示される構造である。

[0067] R^4 は、好ましくは、水素である。

[0068] 環基 C_{y^A} は、好ましくは、

式：

[化51]



(式中、各記号は、前記における定義と同義である)

で示される基である。

[0069] R^6 及び R^7 の好ましい態様は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである。

R^6 及び R^7 のさらに好ましい態様は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンである。

R^6 及び R^7 の好ましい具体例は、各々独立して、メチル、フッ素、又は塩

素である。

[0070] R^8 及び R^9 は、好ましくは、水素である。

[0071] R^{10} の好ましい態様は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである。

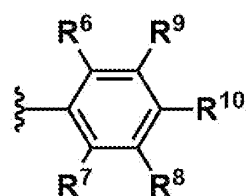
R^{10} のさらに好ましい態様は、ハロゲン又は C_{3-6} シクロアルキルである。

R^{10} の好ましい具体例は、臭素又はシクロプロピルである。

[0072] 環基 Cy^A は、好ましくは、

式：

[化52]



で示される基であり；

R^6 及び R^7 は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルであり；

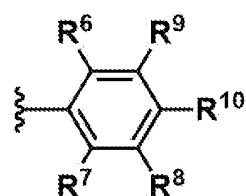
R^8 及び R^9 は、水素であり；

R^{10} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである。

[0073] 環基 Cy^A は、さらに好ましくは、

式：

[化53]



で示される基であり；

R^6 及び R^7 は、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンであり；

R^8 及び R^9 は、水素であり；

R^{10} は、ハロゲン又は C_{3-6} シクロアルキルである。

[0074] R^1 は、好ましくは、水素である。

[0075] R^{2A} 及び R^{3A} は、好ましくは、 R^{2A} 及び R^{3A} が、これらが結合する窒素原子と一緒に、 $-NR^{2A}R^{3A}$ 基が、

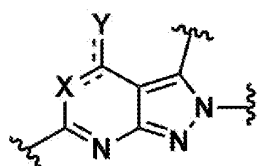
(1) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を2個含有する、6員のヘテロシクロアルキル、又は

(2) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を2個含有する、7員の架橋ヘテロシクロアルキルを形成する。

[0076] 式[1]の化合物の好ましい態様の一つは、

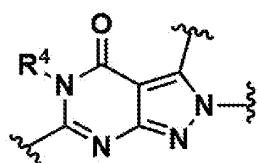
部分構造：

[化54]



が、式：

[化55]



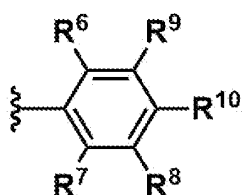
(式中、 R^4 は、前記における定義と同義である)

で示される構造であり；

環基 C_y が、

(1) 式：

[化56]

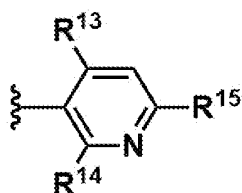


(式中、各記号は、前記における定義と同義である)

で示される基、

(2) 式：

[化57]

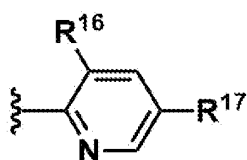


(式中、各記号は、前記における定義と同義である)

で示される基、又は

(3) 式：

[化58]



(式中、各記号は、前記における定義と同義である)

で示される基であり；

R¹が、水素であり；

R²及びR³が、各々独立して、

(1) 水素、

(2) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) C₁₋₄アルコキシ、

(b) C₃₋₆シクロアルキル、又は

(c) フェニル (ここで、該フェニルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) で置換されてもよい}、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) C_{1-4} ハロアルキル、

(5) $-CD_3$ 、

(6) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、

(7) C_{3-6} シクロアルキル、

(8) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、4 から 6 員のヘテロシクロアルキル (ここで、該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキルで置換されてもよい)、又は

(9) フェニル、であるか、

あるいは、 R^2 と R^3 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $-NR^2R^3$ 基が、

(a) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル [ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、又は

(c) フェニル、で置換されてもよい}、

(4) C_{1-4} アルコキシ、

(5) ハロゲン、

(6) C_{1-4} ハロアルキル、

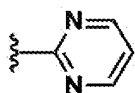
(7) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、

(8) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(9) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、
 (10) $-\text{CO}-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
 (11) $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、
 (12) $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、
 (13) $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである)、

(14) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、
 (15) $-\text{SO}_2-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、
 (16) C_{3-6} シクロアルキル、
 (17) フェニル、
 (18) 式：

[化59]



で示される基、及び

(19) オキソ、からなる群から独立して選択される 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい)、

(b) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、7 から 9 員のスピロヘテロシクロアルキル (ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、6 から 9 員の飽和又は部分不飽和縮合環基 {ここで、該縮合環基は、

(1) ハロゲン、

(2) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、及び

(3) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}、又は

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1

又は2個含有する、6から8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、

(1) ハロゲン、

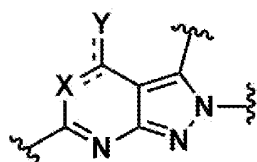
(2) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、及び

(3) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい} を形成してもよい、式 [I] の化合物である。

[0077] 式 [IA] の化合物の好ましい態様の一つは、

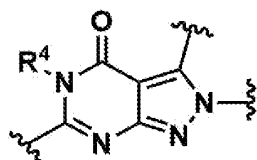
部分構造：

[化60]



が、式：

[化61]



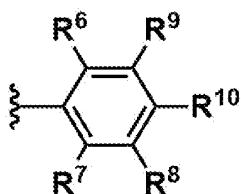
で示される構造であり；

R^4 が、水素であり；

環基Cy^Aが、

式：

[化62]



で示される基であり；

R^6 及び R^7 が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンであり；

R^8 及び R^9 が、水素であり；

R^{10} が、ハロゲン又は C_{3-6} シクロアルキルであり；

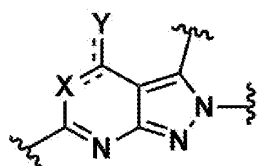
R^1 が、水素であり；

R^{2A} 及び R^{3A} が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $-NR^{2A}R^{3A}$ 基が、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を2個含有する、6員のヘテロシクロアルキルを形成する、式 [IA] の化合物である。

[0078] 式 [IA] の化合物の別の好ましい態様の一つは、

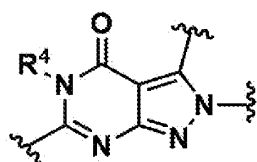
部分構造：

[化63]



が、式：

[化64]



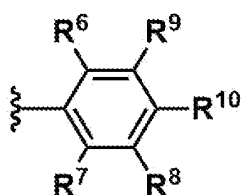
で示される構造であり；

R^4 が、水素であり；

環基 C_{y^A} が、

式：

[化65]



で示される基であり；

R⁶及びR⁷が、各々独立して、水素、C₁₋₆アルキル又はハロゲンであり；

R⁸及びR⁹が、水素であり；

R¹⁰が、ハロゲン又はC₃₋₆シクロアルキルであり；

R¹が、水素であり；

R^{2A}及びR^{3A}が、これらが結合する窒素原子と一緒に、-NR^{2A}R^{3A}基が、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を2個含有する、7員の架橋ヘテロシクロアルキルを形成する、式[IA]の化合物である。

[0079] 本明細書において製薬上許容される塩とは、当技術分野で知られている、過度の毒性を伴わない塩であればいかなる塩でもよい。具体的には、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、及び有機塩基との塩等が挙げられる。様々な形態の製薬上許容される塩が当分野で周知であり、例えば以下の参考文献に記載されている：

(a) Berge^ら, J. Pharm. Sci., 66, p1-19 (1977)、

(b) Stahl^ら, 「Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use」 (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)、

(c) Paulekuhn^ら, J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007)。

自体公知の方法に従って、式[1]又は式[IA]の化合物と、無機酸、

有機酸、無機塩基又は有機塩基とを反応させることにより、その製薬上許容される塩を各々得ることができる。

[0080] 無機酸との塩としては、フッ化水素酸、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、リン酸又は硫酸との塩が例示される。好ましくは、塩化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸との塩が挙げられる。

有機酸との塩としては、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、4-アミノサリチル酸、アンヒドロメチレンクエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、エデト酸カルシウム、ショウノウ酸、カンファー10-スルホン酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルコヘプトン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレソルシン酸、ヒドロキシナフトエ酸、2-ヒドロキシ-1-エタンスルホン酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硫酸、メチル硝酸、メチレンビス(サリチル酸)、ガラクトアル酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-ナフトエ酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸、オレイン酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、ペクチン酸、ピクリン酸、プロピオン酸、ポリガラクトuron酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、チオシアン酸、トリフルオロ酢酸、p-ートルエンスルホン酸、ウンデカン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸との塩が例示される。好ましくは、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、グルクロン酸、オレイン酸、パモ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-ートルエンスルホン酸又は2-ヒドロキシ-1-エタンスルホン酸との塩が挙げられる。

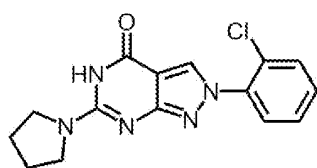
[0081] 無機塩基との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、アルミニウム、亜鉛、ビスマス又はアンモニウムとの塩が例示される。好ましくは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム又は亜鉛との塩が挙げられる。

有機塩基との塩としては、アレコリン、ベタイン、コリン、クレミゾール、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、N-ベンジルフェネチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、アルギニン又はリジンの塩が例示される。好ましくは、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N-メチルグルカミン又はリジンの塩が挙げられる。

[0082] 化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、溶媒和物として存在する場合がある。溶媒和物とは、例えば化合物 [I] 又は化合物 [I A] に、溶媒の分子が配位したものである。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物であればよく、化合物 [I] 又は化合物 [I A] の水和物、酢酸和物、アセトン和水物、エタノール和水物、及びジメチルスルホキシド和水物等が挙げられる。具体的には、式 [I] 又は式 [I A] の化合物の半水和物、1 水和物、2 水和物、1 酢酸和物、1 アセトン和水物又は 1 エタノール和水物、或いは式 [I] 又は式 [I A] の化合物のナトリウム塩の 1 水和物、1 アセトン和水物又は 2 塩酸塩の 2/3 エタノール和水物等が挙げられる。これらの溶媒和物は、公知の方法に従って得ることができる。

[0083] 化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、個々の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。例えば、以下の式：

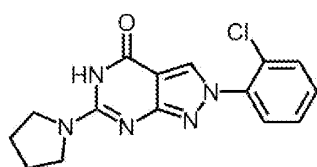
[化66]



で表記した構造は、他に注釈等の言及がない限り、

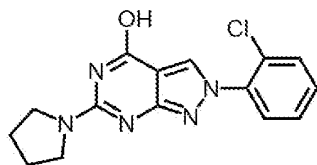
(1)

[化67]



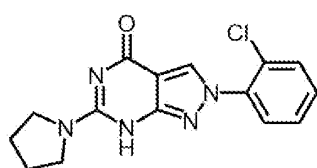
(2)

[化68]



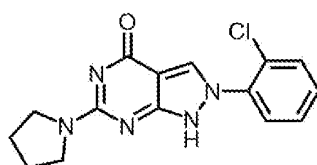
(3)

[化69]



(4)

[化70]



、又は

(5) これらの混合物、として存在すること、及び/又は表記できることを意味する。

化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、炭素二重結合を有する場合がある。その場合、化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、E 体、Z 体、又は E 体と Z 体の混合物として存在し得る。

化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体が存在する場合がある。その場合、化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、シス体、トランス体、又はシス体とトランス体の混合物として存在し得る。

化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、1 又はそれ以上の不斉炭素を有する場合がある。その場合、化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、単一のエナン

チオマー、単一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物又はジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。

化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、アトロプ異性体として存在する場合がある。その場合、化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、個々のアトロプ異性体又はアトロプ異性体の混合物として存在し得る。

化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、上記の異性体を生じさせる構造上の特徴を同時に複数含むことがある。また、化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、上記の異性体をあらゆる比率で含み得る。

[0084] 本明細書に立体化学を特定せずに表記した式、化学構造もしくは化合物名は、他に注釈等の言及がない限り、存在しうる上記の異性体すべてを含む。

[0085] ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化などの慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、又は立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作ることでもある。

[0086] エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当分野でよく知られた方法で行うことができる。例えば、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤 (chiral auxiliary) として知られている化合物を反応させて形成させたジアステレオマー混合物から、分別結晶化やクロマトグラフィーのような標準的な方法で、異性体比率を高めたもしくは実質的に純粋な単一のジアステレオマーを分離することができる。分離されたジアステレオマーを、付加されたキラル補助剤を開裂で除去することにより、目的のエナンチオマーに変換することができる。また、当分野でよく知られた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー法によって、エナンチオマーの混合物を直接分離することもできる。あるいは、どちらか一方のエナンチオマーを、実質的に純粋な光学活性出発原料を用いることにより、又は、プロキラル (prochiral) な中間体に対しキラル補助剤や不斉触媒を用いた立体選択的合成 (不斉誘導) を行うこと

によって得ることもできる。

- [0087] 絶対立体配置は結晶性の生成物又は中間体のX線結晶解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を持つ試薬で誘導化された結晶性の生成物又は中間体を用いてもよい。
- [0088] 化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、同位体元素 (^2H (D)、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等) で標識されていてもよい。例えば、式 [I] 又は式 [I A] の化合物がメチル基を有する場合、当該メチル基は $-\text{CD}_3$ 基に置き換えられ得、このようにして得られた化合物も本発明に包含される。
- [0089] 化合物 [I] 又は化合物 [I A] は、実質的に精製された化合物 [I] 又は化合物 [I A] が好ましい。さらに好ましくは、80%以上の純度に精製された化合物 [I] 又は化合物 [I A] である。
- [0090] 本発明の医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、化合物 [I] 又は化合物 [I A] を、少なくとも1種以上の製薬上許容される担体等と、適宜、適量混合等することによって製造してもよい。該医薬組成物中の化合物 [I] 又は化合物 [I A] の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の0.1から100重量%である。
- [0091] 化合物 [I] 又は化合物 [I A] の剤形には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、或いは外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。
- [0092] 「製薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等及び半固形製剤における基剤、乳化剤、湿潤剤、安定剤、安定化剤、分散剤、可塑剤、pH調節剤、吸収促進剤、ゲル化剤、防腐剤、充填剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を用いてもよい。
- [0093] 「賦形剤」としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロー

ス、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等が挙げられる。

「崩壊剤」としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース等が挙げられる。

「結合剤」としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

「流動化剤」としては、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられる。

「溶剤」としては、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

「等張化剤」としては、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、D-マンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「無痛化剤」としては、ベンジルアルコール等が挙げられる。

「基剤」としては、水、動植物油（オリーブ油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ゴマ油、ヒマシ油等）、低級アルコール類（エタノール、プロパノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、フェノール等）、高級脂肪酸およびそのエステル、ロウ類、高級アルコール、多価アルコール、炭化水素類（白色ワセリン、流動パラフィン、パラフィン等）、親水ワセリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリン、親水軟膏、デンブ、プルラン、アラビアガム、トラガカントガム、ゼラチン、デキストラン、セルロース誘導体（メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等）、合成高分子（カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等）、プロピレングリコール、マクロゴール（マクロゴール200～600等）、およびそれらの2種以上の組合せが挙げられる。

「保存剤」としては、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

「抗酸化剤」としては、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

「着色剤」としては、食用色素（食用赤色2号又は3号、食用黄色4号又は5号等）、 β -カロテン等が挙げられる。

「甘味剤」としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

[0094] 本発明の医薬組成物は、ヒト以外の哺乳動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）及びヒトに対しても、経口的又は非経口的（局所、直腸、静脈投与、筋肉内、皮下等）に投与することができる。投与量（本明細書において、「治療上有効量」ともいう）は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート等により異なるが、例えば、成人患者に経口投与する場合の投与量は、有効成分である式[I]の化合物又はその製薬上許容される塩、あるいは式[IA]の化合

物 又はその製薬上許容される塩として、1日あたり、通常約0.01mg～1gの範囲である。これらの量を1回から数回に分けて投与することができる。

[0095] 化合物 [I] 又は化合物 [IA] は、NLRP3インフラマソーム阻害作用を有することから、NLRP3インフラマソーム活性の調節により改善が期待され得る各種疾患又は状態の治療及び／又は予防に有用である。NLRP3インフラマソーム活性の調節により改善が期待され得る各種疾患又は状態としては、例えば多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マッケルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患が挙げられる。

[0096] 「NLRP3インフラマソームを阻害する」とは、NLRP3インフラマソームの機能を阻害してその活性を消失又は減弱することを意味し、例えば、後述する試験例1の条件に基づいて、NLRP3インフラマソームの機能を阻害することを意味する。NLRP3インフラマソームの機能を阻害することにより、IL-1 β 及び／又はIL-18の産生量が抑制され、好ましくはIL-1 β 及びIL-18の産生量が抑制される。「NLRP3インフラマソームを阻害する」とは、好ましくは、「ヒトNLRP3インフラマソームを阻害する」であ

る。

[0097] 本明細書において「治療」とは、症状の改善、重症化の防止、寛解の維持、再燃の防止、さらには再発の防止も含む。

本明細書において「予防」とは、症状の発症を抑制及び遅延することを含む。

[0098] 本明細書のある箇所において開示される一つの態様と別の箇所が開示される態様とが矛盾のない限り、これらの任意の二以上の組合せも、本発明に包含されることを意図する。

[0099] [一般製法]

式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩、あるいは式 [I-A] の化合物又はその製薬上許容される塩の一般製法を以下に例示する。しかしながら、式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩、あるいは式 [I-A] の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造法に限定されるものではない。

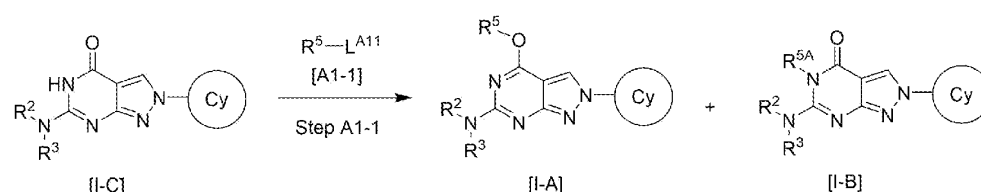
各工程で得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離及び／又は精製することができるが、場合によっては、単離及び／又は精製せず次の工程に進むことができる。

本明細書において、室温とは温度を制御していない状態の温度を指し、一つの態様として 1℃から 40℃が挙げられる。

[0100] 製造方法 A 1 : 化合物 [I-A] 又はその塩、あるいは化合物 [I-B] 又はその塩の製造方法

化合物 [I-A] 又はその塩、あるいは化合物 [I-B] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 1 によって製造することができる。

[化71]



{式中、Cy、R²、R³、及びR⁵は、前記における定義と同義であり、

R^{5A}は、C₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又はシアノで置換されてもよい）であり、

L^{A11}は、脱離基（例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、及びp-トルエンスルホニルオキシ）である}

（工程A1-1）

化合物[I-A]又はその塩、あるいは化合物[I-B]又はその塩は、化合物[I-C]又はその塩と化合物[A1-1]又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム及び炭酸カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、水素化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフランが挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミドである。

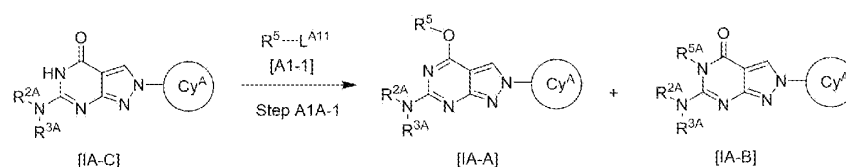
反応温度は、例えば、0℃から100℃であり、好ましくは10℃から50℃である。

化合物[A1-1]又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0101] 製造方法A1A： 化合物[I A-A]又はその塩、あるいは化合物[I A-B]又はその塩の製造方法

化合物[I-C]又はその塩に替えて化合物[I A-C]又はその塩を用いることで、製造方法A1と同様にして、化合物[I A-A]又はその塩、あるいは化合物[I A-B]又はその塩を製造することができる。

[化72]

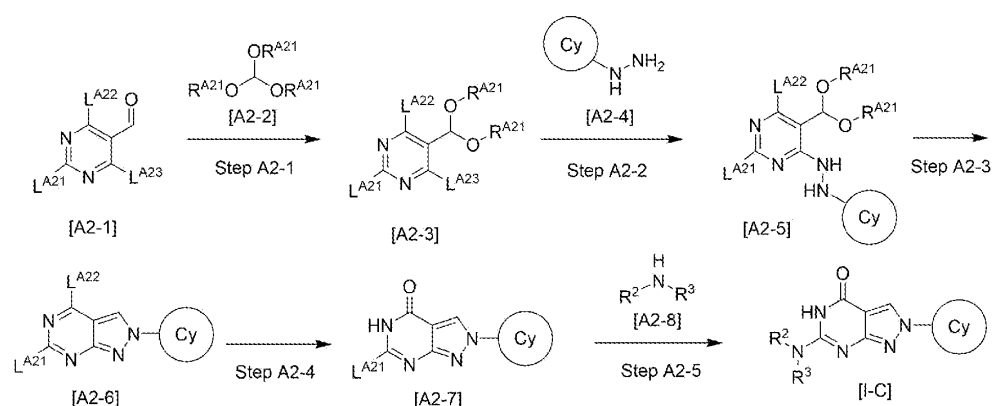


（式中、各記号は前記における定義と同義である）

[0102] 製造方法 A 2 : 化合物 [I-C] 又はその塩の製造方法

化合物 [I-C] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 2 によって製造することができる。

[化73]



{式中、Cy、 R^2 、及び R^3 は、前記における定義と同義であり、

R^{A21} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルであり、

L^{A21} 、 L^{A22} 、及び L^{A23} は各々独立して、脱離基（例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、及びp-トルエンスルホニルオキシ）である}

(工程 A 2-1)

化合物 [A 2-3] 又はその塩は、化合物 [A 2-1] 又はその塩と化合物 [A 2-2] を、溶媒中、酸触媒の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸触媒としては、例えば、硫酸、塩酸、ギ酸、過塩素酸、メタンスルホン酸、及びp-トルエンスルホン酸が挙げられる。好ましい酸触媒は、硫酸又はp-トルエンスルホン酸である。

溶媒としては、例えば、トルエン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、トルエンである。

反応温度は、例えば、0℃から150℃であり、好ましくは5℃から40℃である。

化合物〔A 2－1〕又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物〔A 2－2〕は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

(工程 A 2－2)

化合物〔A 2－5〕又はその塩は、化合物〔A 2－3〕又はその塩と化合物〔A 2－4〕又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジアザビスクロウンデセン、及びジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、メタノールである。

反応温度は、例えば、－78℃から100℃であり、好ましくは0℃から20℃である。

化合物〔A 2－4〕又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

(工程 A 2－3)

化合物〔A 2－6〕又はその塩は、化合物〔A 2－5〕又はその塩を、溶媒中、酸触媒の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸触媒としては、例えば、トリフルオロ酢酸、硫酸、及びトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリルが挙げられる。好ましい酸触媒は、トリフルオロ酢酸である。

溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、トルエンである。

反応温度は、例えば、－78℃から50℃であり、好ましくは0℃から20℃である。

(工程 A 2－4)

化合物〔A 2－7〕又はその塩は、化合物〔A 2－6〕又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、水酸化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、クロロホルム及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

反応温度は、例えば、0℃から150℃であり、好ましくは50℃から100℃である。

(工程A 2－5)

化合物〔I－C〕又はその塩は、化合物〔A 2－7〕又はその塩と化合物〔A 2－8〕又はその塩を、溶媒中、反応させることにより製造することができる。必要に応じて塩基を加えてもよい。

溶媒としては、例えば、N－メチルピロリジノン、N，N－ジメチルホルムアミド、1，4－ジオキサン、テトラヒドロフラン及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、N－メチルピロリドンである。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、及びジアザビスクロウンデセンが挙げられる。好ましい塩基は、ジイソプロピルエチルアミンである。

反応温度は、例えば、0℃から200℃であり、好ましくは80℃から180℃である。

化合物〔A 2－8〕又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

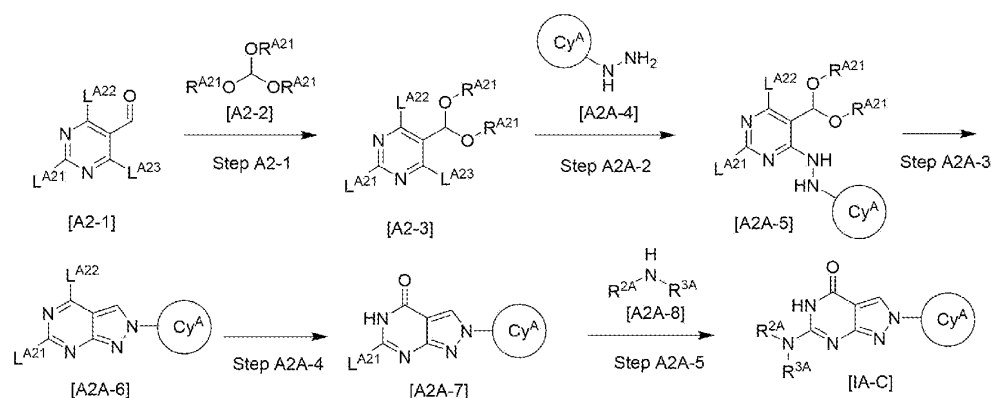
本製造方法において、化合物〔A 2－4〕又はその塩に替えて、公知の反応で環C_y上の各種置換基に変換することができる官能基又は保護された置換基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物〔I－C〕に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基又は保護された置換基を当該各種置換基に変換することによって化合物〔I－C〕又はその塩

を製造してもよい。例えば、化合物 [A 2-4] 又はその塩に替えて、後述の L^{A51} を有するフェニル基が置換したヒドラジン化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I-C] に相当する化合物、つまり化合物 [I-E] 又はその塩を得た後、製造方法 A 5 により L^{A51} を環 Cy^{A51} に変換することによって化合物 [I-F] 又はその塩を製造してもよい。

[0103] 製造方法 A 2 A : 化合物 [I A-C] 又はその塩の製造方法

化合物 [A 2-4] 又はその塩に替えて化合物 [A 2 A-4] 又はその塩、及び化合物 [A 2-8] 又はその塩に替えて化合物 [A 2 A-8] 又はその塩を用いることで、製造方法 A 2 と同様にして、化合物 [I A-C] 又はその塩を製造することができる。

[化74]



(式中、各記号は前記における定義と同義である)

化合物 [A 2 A-4] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [A 2 A-8] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

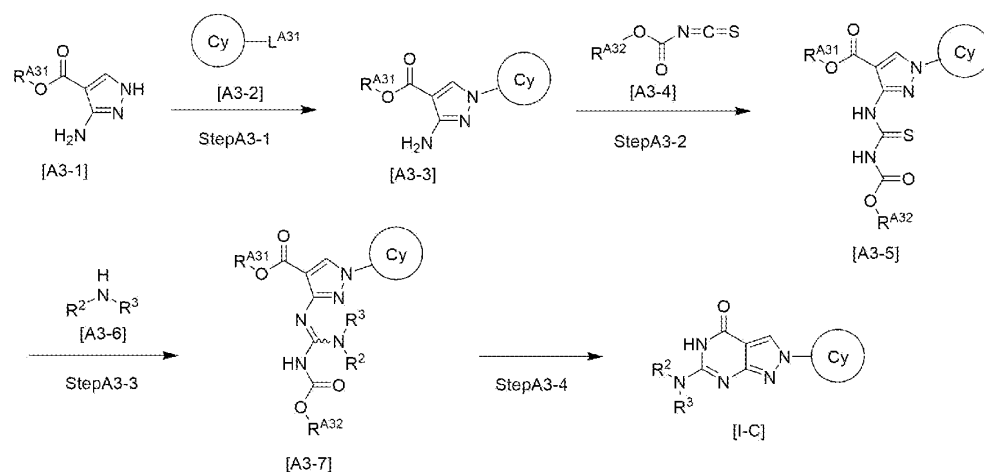
本製造方法において、化合物 [A 2 A-4] 又はその塩に替えて、公知の反応で環 Cy^A 上の各種置換基に変換することができる官能基又は保護された置換基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I A-C] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基又は保護された置換基を当該各種置換基に変換することによって化合物 [I A-C] 又はそ

の塩を製造してもよい。例えば、化合物 [A 2 A - 4] 又はその塩に替えて、後述の L^{A51} を有するフェニル基が置換したヒドラジン化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I A - C] に相当する化合物、つまり化合物 [I A - E] 又はその塩を得た後、製造方法 A 5 A により L^{A51} を環 Cy^{A51} に変換することによって化合物 [I A - F] 又はその塩を製造してもよい。

[0104] 製造方法 A 3 : 化合物 [I - C] 又はその塩の製造方法

化合物 [I - C] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 3 によって製造することができる。

[化75]



{式中、 Cy 、 R^2 、及び R^3 は、前記における定義と同義であり、

R^{A31} 及び R^{A32} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルであり、

L^{A31} は、脱離基（例えば、ハロゲン、及びトリフルオロメタンスルホニルオキシ）である}

(工程 A 3 - 1)

化合物 [A 3 - 3] 又はその塩は、化合物 [A 3 - 1] 又はその塩と化合物 [A 3 - 2] 又はその塩を、溶媒中、触媒及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

触媒としては、例えば、ヨウ化銅 (I) 及び臭化銅 (I) が挙げられる。

好ましい触媒は、ヨウ化銅（I）である。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム及び炭酸カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、炭酸セシウムである。

溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、ジメチルスルホキシドである。

反応温度は、例えば、10℃から200℃であり、好ましくは120℃から180℃である。

化合物[A3-1]又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物[A3-2]又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

（工程A3-2）

化合物[A3-5]又はその塩は、化合物[A3-3]又はその塩と化合物[A3-4]又はその塩を、溶媒中、反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、アセトニトリルである。

反応温度は、例えば、0℃から80℃であり、好ましくは0℃から40℃である。

化合物[A3-4]又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

（工程A3-3）

化合物[A3-7]又はその塩は、化合物[A3-5]又はその塩と化合物[A3-6]又はその塩を、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジアザビスクロウンデセン、

及びジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

縮合剤としては、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及びN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドが挙げられる。好ましい縮合剤は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸である。

溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、クロロホルムである。

反応温度は、例えば、0℃から100℃であり、好ましくは10℃から50℃である。

化合物[A3-6]又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

(工程A3-4)

化合物[I-C]又はその塩は、化合物[A3-7]又はその塩を、溶媒中、酸触媒の存在下、反応させることにより製造することができる。

酸触媒としては、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、及び硫酸が挙げられる。好ましい酸触媒は、トリフルオロ酢酸である。

溶媒としては、例えば、水、テトラヒドロフラン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、水である。

反応温度は、例えば、0℃から150℃であり、好ましくは80℃から120℃である。

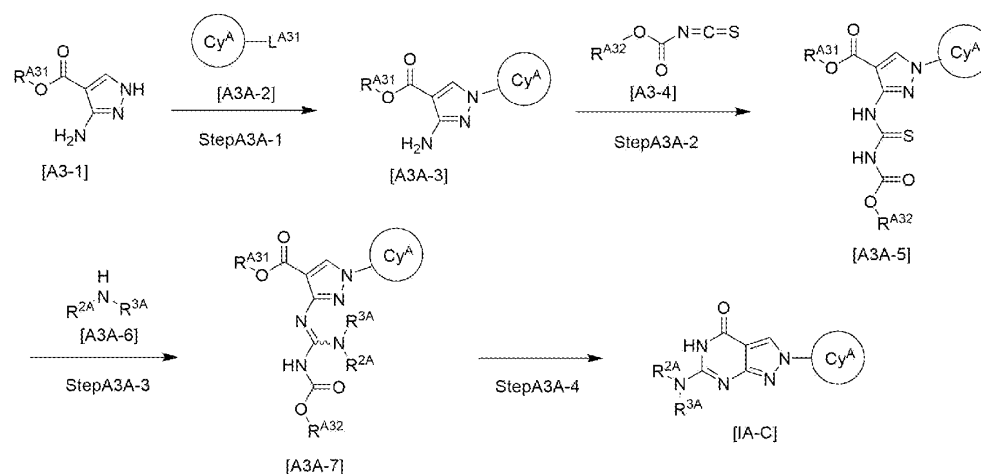
本製造方法において、化合物[A3-2]又はその塩に替えて、公知の反応で環Cy上の各種置換基に変換することができる官能基又は保護された置換基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物[I-C]に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基又は保護された置換基を当該各種置換基に変換することによって化合物[I-C]又はその塩を製造してもよい。例えば、化合物[A3-2]又はその塩に替えて、ベン

ゼン環上に L^{A31} と後述の L^{A51} を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I-C] に相当する化合物、つまり化合物 [I-E] 又はその塩を得た後、製造方法 A5 により L^{A51} を環 Cy^{A51} に変換することによって化合物 [I-F] 又はその塩を製造してもよい。

[0105] 製造方法 A3A： 化合物 [IA-C] 又はその塩の製造方法

化合物 [A3-2] 又はその塩に替えて化合物 [A3A-2] 又はその塩、及び化合物 [A3-6] 又はその塩に替えて化合物 [A3A-6] 又はその塩を用いることで、製造方法 A3 と同様にして、化合物 [IA-C] 又はその塩を製造することができる。

[化76]



(式中、各記号は前記における定義と同義である)

化合物 [A3A-2] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [A3A-6] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

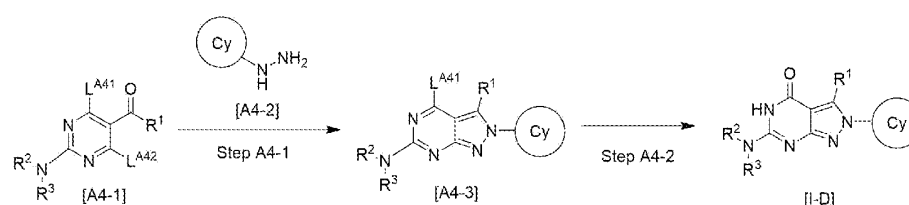
本製造方法において、化合物 [A3A-2] 又はその塩に替えて、公知の反応で環 Cy^A 上の各種置換基に変換することができる官能基又は保護された置換基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [IA-C] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基又は保護された

置換基を当該各種置換基に変換することによって化合物 [I A-C] 又はその塩を製造してもよい。例えば、化合物 [A 3 A-2] 又はその塩に替えて、ベンゼン環上に L^{A31} と後述の L^{A51} を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I A-C] に相当する化合物、つまり化合物 [I A-E] 又はその塩を得た後、製造方法 A 5 A により L^{A51} を環 Cy^{A51} に変換することによって化合物 [I A-F] 又はその塩を製造してもよい。

[0106] 製造方法 A 4 : 化合物 [I-D] 又はその塩の製造方法

化合物 [I-D] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 4 によって製造することができる。

[化77]



{式中、 Cy 、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、前記における定義と同義であり、

L^{A41} 及び L^{A42} は各々独立して、脱離基（例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、及び p -トルエンスルホニルオキシ）である}

(工程 A 4-1)

化合物 [A 4-3] 又はその塩は、化合物 [A 4-1] 又はその塩と化合物 [A 4-2] 又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、及びジアザビシクロウンデセンが挙げられる。好ましい塩基は、トリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、エタノールである。

反応温度は、例えば、 -78°C から 150°C であり、好ましくは 0°C から

120℃である。

化合物 [A 4 - 1] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

化合物 [A 4 - 2] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

(工程 A 4 - 2)

化合物 [I - D] 又はその塩は、化合物 [A 4 - 3] 又はその塩を、溶媒中、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、水酸化ナトリウムである。

溶媒としては、例えば、水、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、ジオキサン及び水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば、0℃から150℃であり、好ましくは80℃から120℃である。

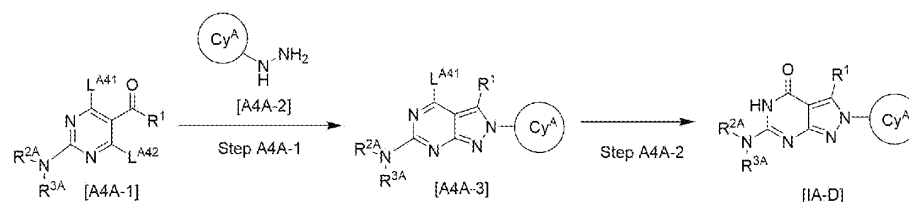
本製造方法において、化合物 [A 4 - 2] 又はその塩に替えて、公知の反応で環C_y上の各種置換基に変換することができる官能基又は保護された置換基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I - D] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基又は保護された置換基を当該各種置換基に変換することによって化合物 [I - D] 又はその塩を製造してもよい。例えば、化合物 [A 4 - 2] 又はその塩に替えて、後述のL^{A51}を有するフェニル基が置換したヒドラジン化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I - D] に相当する化合物、つまり化合物 [I - E] 又はその塩を得た後、製造方法A5によりL^{A51}を環C_y^{A51}に変換することによって化合物 [I - F] 又はその塩を製造してもよい。

[0107] 製造方法A4A： 化合物 [I A - D] 又はその塩の製造方法

化合物 [A 4 - 1] 又はその塩に替えて化合物 [A 4 A - 1] 又はその塩、及び化合物 [A 4 - 2] 又はその塩に替えて化合物 [A 4 A - 2] 又はそ

の塩を用いることで、製造方法 A 4 と同様にして、化合物 [I A - D] 又はその塩を製造することができる。

[化78]



(式中、各記号は前記における定義と同義である)

化合物 [A 4 A - 1] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

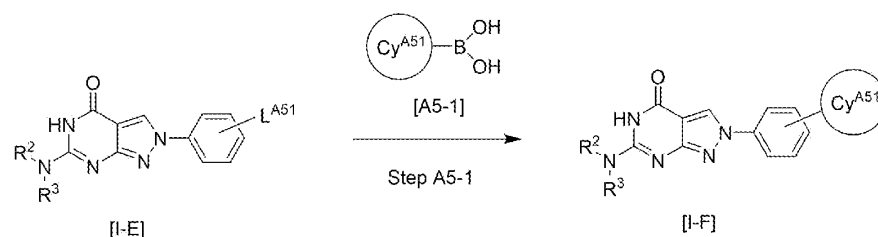
化合物 [A 4 A - 2] 又はその塩は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

本製造方法において、化合物 [A 4 A - 2] 又はその塩に替えて、公知の反応で環 C y ^A 上の各種置換基に変換することができる官能基又は保護された置換基を有する化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I A - D] に相当する化合物又はその塩を得た後、その官能基又は保護された置換基を当該各種置換基に変換することによって化合物 [I A - D] 又はその塩を製造してもよい。例えば、化合物 [A 4 A - 2] 又はその塩に替えて、後述の L ^{A51} を有するフェニル基が置換したヒドラジン化合物又はその塩を用いて、本製造方法を実施し、化合物 [I A - D] に相当する化合物、つまり化合物 [I A - E] 又はその塩を得た後、製造方法 A 5 A により L ^{A51} を環 C y ^{A51} に変換することによって化合物 [I A - F] 又はその塩を製造してもよい。

[0108] 製造方法 A 5 : 化合物 [I - F] 又はその塩の製造方法

化合物 [I - F] 又はその塩は、例えば、以下に示す製造方法 A 5 によって製造することができる。

[化79]



{式中、 R^2 及び R^3 は、前記における定義と同義であり、

Cy^{A51} は、 C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい）であり、

L^{A51} は、脱離基（例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、及びトリフルオロメタンスルホニルオキシ）である。但し、該脱離基は、ベンゼン環のオルト又はパラ位に結合する}

（工程A5-1）

化合物[$I-F$]又はその塩は、化合物[$I-E$]又はその塩と化合物[$A5-1$]又はその誘導体（例えば、シクロプロピルボロン酸ピナコールエステル及びカリウムシクロプロピルトリフルオロボラート）を、溶媒中、触媒及び塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。

触媒としては、例えば、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、及び[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドが挙げられる。好ましい触媒は、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドである。

塩基としては、例えば、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、及び炭酸カリウムが挙げられる。好ましい塩基は、リン酸三カリウムである。

溶媒としては、例えば、水、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、及びそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましい溶媒は、トルエン及び水の混合溶媒である。

反応温度は、例えば、10℃から200℃であり、好ましくは50℃から150℃である。

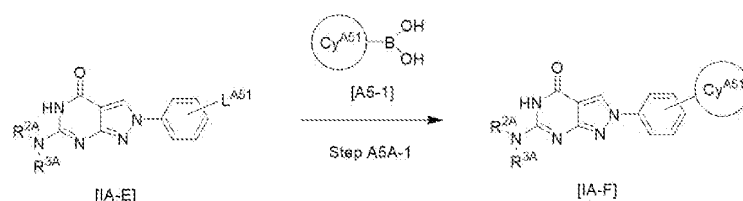
化合物〔I-E〕又はその塩は、市販品から公知の方法で製造してもよい。化合物〔I-E〕又はその塩は、例えば、前述の製造方法で製造してもよい。

化合物〔A5-1〕又はその誘導体は、市販品であるか、市販品から公知の方法で製造してもよい。

[0109] 製造方法A5A： 化合物〔IA-F〕又はその塩の製造方法

化合物〔I-E〕又はその塩に替えて化合物〔IA-E〕又はその塩を用いることで、製造方法A5と同様にして、化合物〔IA-F〕又はその塩を製造することができる。

[化80]



(式中、各記号は前記における定義と同義である)

化合物〔IA-E〕又はその塩は、市販品から公知の方法で製造してもよい。化合物〔IA-E〕又はその塩は、例えば、前述の製造方法で製造してもよい。

実施例

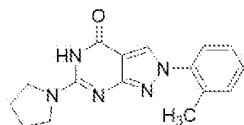
[0110] 次に、式〔I〕の化合物又はその製薬上許容される塩、あるいは式〔IA〕の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法を製造例によって、具体的に説明する。しかしながら、式〔I〕の化合物又はその製薬上許容される塩、あるいは式〔IA〕の化合物又はその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造例に限定されるものではない。

NMRは400MHzで測定した。

[0111] [製造例1]：6-(ピロリジン-1-イル)-2-(o-トリル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラ

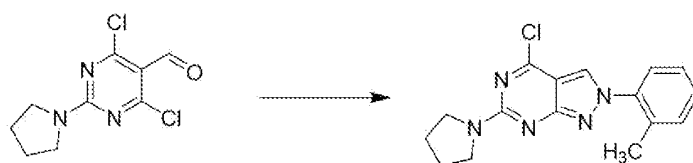
ゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例3）の合成

[化81]



工程 1 - 1 : 4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)-2-(*o*-トリル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化82]

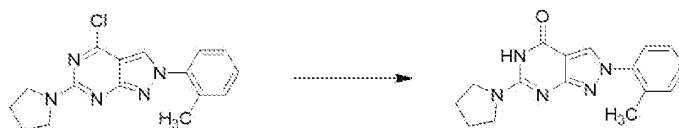


アルゴン雰囲気下、 -78°C にて、*o*-トリルヒドラジン（120 mg）とトリエチルアミン（0.23 mL）とエタノール（4.0 mL）の混合物へ4,6-ジクロロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルバルデヒド（200 mg）を加え、室温まで自然昇温しながら終夜攪拌した。反応混合物へ水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（97 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.96 (1H, s), 7.41-7.28 (4H, m), 3.70-3.69 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.01-1.97 (4H, m).

工程 1 - 2 : 6-(ピロリジン-1-イル)-2-(*o*-トリル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化83]



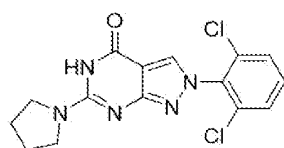
4-クロロ-6-(ピロリジン-1-イル)-2-(*o*-トリル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリ

ミジン (97 mg) と1,2-ジメトキシエタン (1.5 mL) の混合物へ, 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を加え, 110°Cにて6時間攪拌した。反応混合物を室温へ放冷後, 2 M 塩酸にて中和した。得られた混合物を酢酸エチル/テトラヒドロフラン混合液にて抽出し, 飽和食塩水にて洗浄後, 溶媒を減圧留去した。残渣の酢酸エチル/ヘキサン混合物を室温にて10分攪拌後, 得られた固体をろ取し, 表題化合物 (55 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 10.53 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.41–7.32 (4H, m), 3.47–3.46 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.90–1.87 (4H, m).

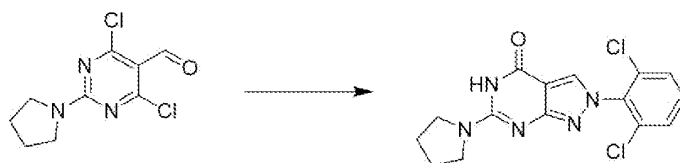
LC-MS (MH⁺): 296.

[0112] [製造例2] : 2-(2,6-ジクロロフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾール[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例30) の合成
[化84]



工程2-1 : 2-(2,6-ジクロロフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾール[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化85]



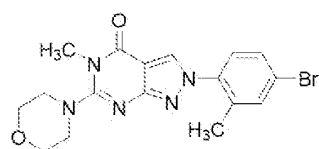
アルゴン雰囲気下, 0°Cにて, (2,6-ジクロロフェニル)ヒドラジン 塩酸塩 (76 mg)、トリエチルアミン (0.14 mL)、及びエタノール (1.6 mL) の混合物へ, 4,6-ジクロロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルバルデヒド (80 mg) を加え, 加熱還流下3時間攪拌後, 溶媒を減圧留去した。残渣の酢酸 (2.0 mL) 混合物を加熱還流下3時間攪拌後, 溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製後,

酢酸エチル/ヘキサン混合液にて固体化し、表題化合物 (26 mg) を得た。

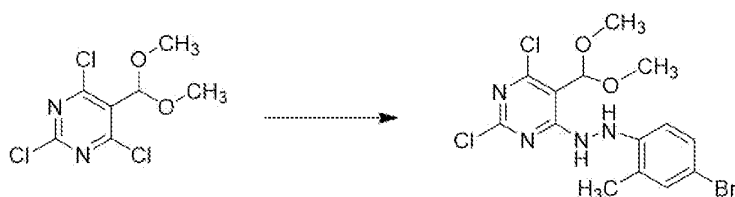
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 10.60 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 7.71 (2H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.9, 7.3 Hz), 3.48–3.46 (4H, m), 1.90–1.87 (4H, m).

LC-MS (MH^+): 350.

[0113] [製造例 3] : 2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-メチル-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 88) の合成
[化86]



工程 3-1 : 4-(2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン
[化87]



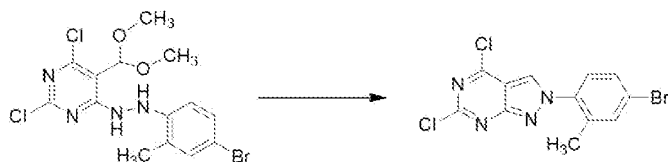
アルゴン雰囲気下 0°C にて、(4-ブロモ-2-メチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (1.4 g)、トリエチルアミン (2.4 mL)、及びメタノール (30 mL) の混合物へ、製造例 5 の工程 5-1 と同様に合成した 2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (1.5 g) を加えた、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (2.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.31 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.24–7.23 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.15 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.64 (1H, d, J = 0.7 Hz), 3.52 (6H, s), 2.29 (3H, s).

工程 3-2 : 2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,

4-d]ピリミジン

[化88]



4-(2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (2.4 g) とテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物へトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加え、室温にて10分攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた固体をヘキサン/酢酸エチル (v/v = 1/1) 混合液にて洗浄し、表題化合物 (1.4 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.39 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 2.22 (3H, s).

工程3-3: 2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリジン-4-オン

[化89]



2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (1.0 g) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物へ2M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.6 mL) を加えた後、80℃にて2時間攪拌した。反応混合物を2M 塩酸にて中和した後、水を加え生成した固体をろ取した。得られた固体をエタノールにてスラリー精製し、表題化合物 (920 mg) を得た。

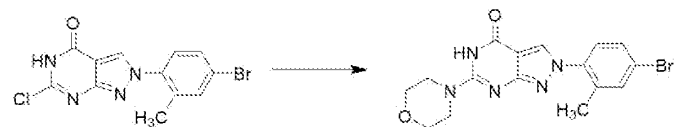
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.86 (1H, br s), 8.91 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 2.20 (3H, s).

LC-MS (MH⁺): 341.

工程3-4: 2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-ホルホルノ-2,5-ジヒドロ-4

H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化90]



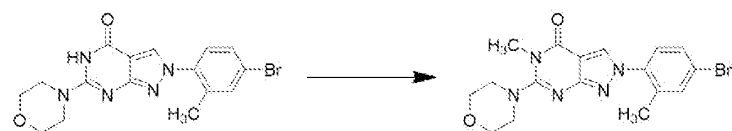
2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリジン-4-オン (50 mg) とテトラヒドロフラン (1.0 mL) の混合物へモルホリン (64 mg) を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応混合物へ水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチル (v/v = 1/1) にて洗浄し、表題化合物 (56 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.17 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44–7.42 (1H, m), 7.27 (1H, s), 3.81–3.80 (4H, m), 3.69–3.68 (4H, m), 2.29 (3H, s).

LC-MS (MH⁺): 390.

工程3-5: 2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-メチル-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化91]



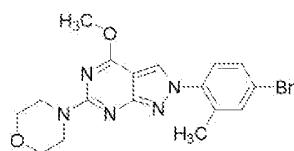
アルゴン雰囲気下、2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (28 mg) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.56 mL) の混合物へ、水素化ナトリウム (60% in oil, 4.3 mg) を加え、室温にて2時間攪拌後、ヨウ化メチル (0.013 mL) を加え、2時間攪拌した。反応混合物へ酢酸と水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をpreparative TLC (ヘキサン/酢酸エチル) に

て精製し、表題化合物（6 mg）を得た。

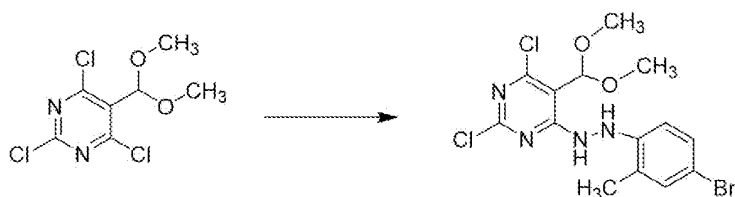
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.90–3.85 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.32–3.26 (4H, m), 2.30 (3H, s).

LC-MS (MH^+): 404.

[0114] [製造例4] : 4-(2-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4-メトキシ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)モルホリン（実施例89）の合成
[化92]



工程4-1 : 4-(2-(4-ブromo-2-メチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン
[化93]



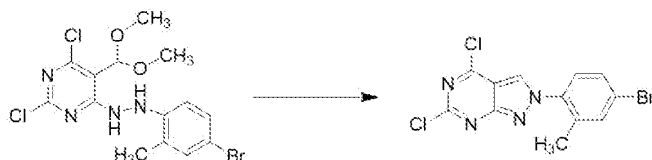
アルゴン雰囲気下 0°C にて、(4-ブromo-2-メチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩（1.4 g）とトリエチルアミン（2.4 mL）のメタノール（30 mL）混合物へ、製造例5の工程5-1と同様に合成した2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン（1.5 g）を加えた、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（2.4 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.31 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.24–7.23 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 3.52 (6H, s), 2.29 (3H, s).

工程4-2 : 2-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,

4-d]ピリミジン

[化94]



4-(2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (2.4 g) とテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物へトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加え、室温にて10分攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られた固体をヘキサン/酢酸エチル (v/v = 1/1) 混合液にて洗浄し、表題化合物 (1.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.39 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 2.22 (3H, s).

工程4-3: 2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリジン-4-オン

[化95]



2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (1.0 g) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物へ2M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.6 mL) を加えた後、80℃にて2時間攪拌した。反応混合物を2M 塩酸にて中和した後、水を加え生成した固体をろ取した。得られた固体をエタノールにてスラリー精製し、表題化合物 (920 mg) を得た。

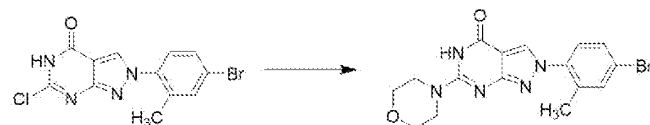
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.86 (1H, br s), 8.91 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 2.20 (3H, s).

LC-MS (MH $^+$): 341.

工程4-4: 2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-ホルミノ-2,5-ジヒドロ-4

H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化96]



2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (50 mg) とテトラヒドロフラン (1.0 mL) の混合物へモルホリン (64 mg) を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応混合物へ水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチル (v/v = 1/1) にて洗浄し、表題化合物 (56 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10.17 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44–7.42 (1H, m), 7.27 (1H, s), 3.81–3.80 (4H, m), 3.69–3.68 (4H, m), 2.29 (3H, s).

LC-MS (MH⁺): 390.

工程4-5: 4-(2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-メトキシ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)モルホリン

[化97]



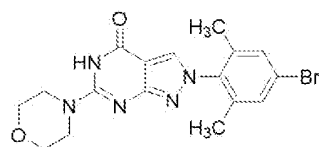
アルゴン雰囲気下、2-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (28 mg) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.56 mL) の混合物へ、水素化ナトリウム (60% in oil, 4.3 mg) を加え、室温にて2時間攪拌後、ヨウ化メチル (0.013 mL) を加え、2時間攪拌した。反応混合物へ酢酸と水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後

，溶媒を減圧留去した。残渣をpreparative TLC（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し，表題化合物（13 mg）を得た。

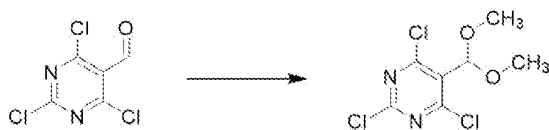
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.08 (3H, s), 3.96–3.91 (4H, m), 3.81–3.76 (4H, m), 2.30 (3H, s).

LC-MS (MH^+): 404.

[0115] [製造例5] : 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例94）の合成
[化98]



工程5-1 : 2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン
[化99]

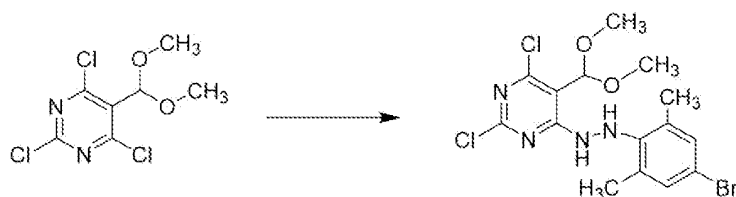


窒素雰囲気下，2,4,6-トリクロロピリミジン-5-カルバルデヒド（100 g）とトルエン（600 mL）の混合物へ，オルトギ酸トリメチル（300 mL）と硫酸（0.63 mL）を加え，室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物へ塩基性シリカゲル（フジシリシア，200 g）を加え，1時間攪拌後，加えたシリカゲルをろ去した。シリカゲルを酢酸エチル（1.5 L）にて洗浄後，溶媒を減圧留去し，表題化合物（108 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.68 (1H, s), 3.49 (6H, s).

工程5-2 : 4-(2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化100]



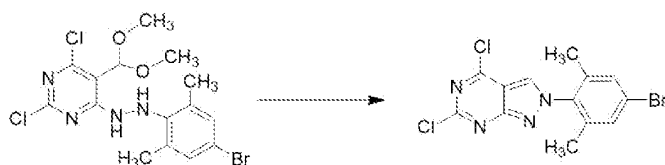
窒素雰囲気下、(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (60 g) とメタノール (420 mL) の混合物へ、2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (61 g) を加えた後、氷浴下、反応混合物を2℃以下まで冷却した。反応混合物へトリエチルアミン (100 mL) を9℃以下に保ちながら25分かけて加えた後、同温にて3時間攪拌した。生成した固体をろ取り、メタノール (150 mL)、およびヘキサン (100 mL) にて順次洗浄し、表題化合物 (93.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.10 (2H, s), 6.14 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.56 (1H, s), 3.45 (6H, s), 2.43 (6H, s).

LC-MS (MH^+): 436.

工程5-3: 2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化101]



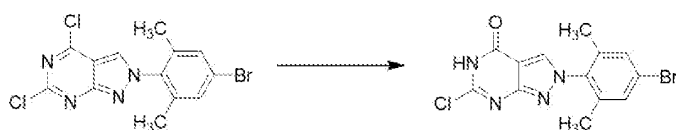
窒素雰囲気下、4-(2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (93.3 g) とトルエン (750 mL) の混合物へトリフルオロ酢酸 (33 mL) を24℃以下に保ちながら40分かけてゆっくり滴下した。反応混合物をさらに1時間攪拌後、氷冷したリン酸三カリウム (91 g) の水/テトラヒドロフラン (300 mL/500 mL) 混合物へ10℃以下を保ちながら20分かけてゆっくり滴下した。有機層を分層後、水層へ飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を飽和食塩水にて洗

浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (80.9 g) を得た。

LC-MS (MH⁺): 372.

工程 5 - 4 : 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化102]



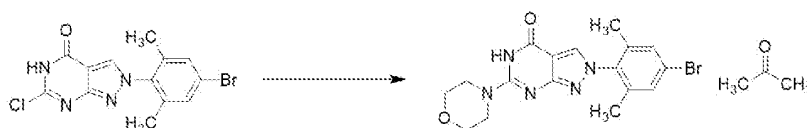
2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの粗生成物 (80.9 g) とテトラヒドロフラン (640 mL) の混合物へ、室温にて4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (160 mL) を加え、66℃にて5時間攪拌した。反応混合物を氷浴下、2℃以下へ冷却後、2 M 塩酸 (220 mL) を12℃以下に保ちながらゆっくり滴下した。反応混合物を酢酸エチルにて抽出後、飽和食塩水にて洗浄した。得られたすべての水層を酢酸エチルにて洗浄後、飽和食塩水にて洗浄した。さらにここまでのすべての水層を合わせて、酢酸エチル/テトラヒドロフラン混合液 (v/v = 3/1) にて再度抽出後、飽和食塩水にて洗浄した。すべての有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物へジイソプロピルエーテル (650 mL) を加え30分攪拌後、固体をろ取し、表題化合物 (68.6 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.88 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 7.53 (2H, s), 1.95 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 354.

工程 5 - 5 : 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-ホルホルノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン アセトン和物

[化103]



窒素雰囲気下、2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (66.6 g) と1-メチルピロリジン-2-オン (270 mL) の混合物へモルホリン (49 mL) を加え、105℃にて1時間攪拌後、水浴下55℃へ冷却した。反応混合物へ水 (1000 mL) をゆっくり滴下し、室温にて終夜攪拌した。生成した固体をろ取し、水およびヘキサンにて順次洗浄し、2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの粗生成物 (65.5 g) を得た。

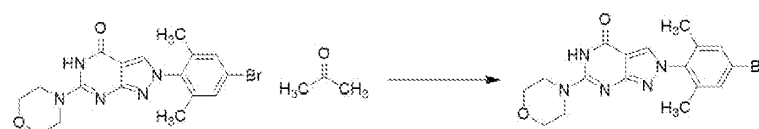
2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの粗生成物 (65.5 g) へ1-メチルピロリジン-2-オン (160 mL) を加え、85℃にて40分攪拌後、得られた溶液を熱時除塵ろ過した。得られた溶液を65℃にて攪拌しながら、アセトン (1000 mL) を40分かけて加えた後、水 (390 mL) を20分かけてゆっくり滴下した。得られた混合物を放冷しながら終夜攪拌した。生成した固体をろ取し、アセトン/水混合液 (v/v = 1/2, 100 mL) にて洗浄した。

得られた固体のエタノール/アセトン (v/v = 1/2, 840 mL) 混合物を、63℃にて2時間攪拌後、放冷しながら終夜攪拌した。固体をろ取し、エタノール/アセトン混合液 (v/v = 1/1, 50 mL) にて洗浄し、表題化合物と2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの混合物 (56.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.95 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65-3.64 (4H, m), 3.53-3.52 (4H, m), 2.07 (6H, s), 1.96 (6H, s).

工程5-6: 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化104]



2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラ

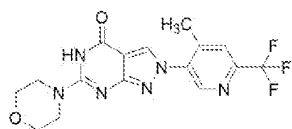
ゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン アセトン和物と2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンの混合物 (56.5 g) をボールミル粉砕 (アセトン湿式) した後, 加熱下 (90 °C) 真空乾燥にて脱溶媒転移により非和物化し, 表題化合物の結晶 (49.1 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 10.95 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65–3.64 (4H, m), 3.53–3.52 (4H, m), 1.96 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 404.

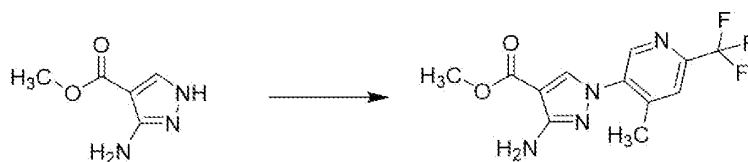
[0116] [製造例 6] : 2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 98) の合成

[化105]



工程 6-1 : メチル 3-アミノ-1-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

[化106]



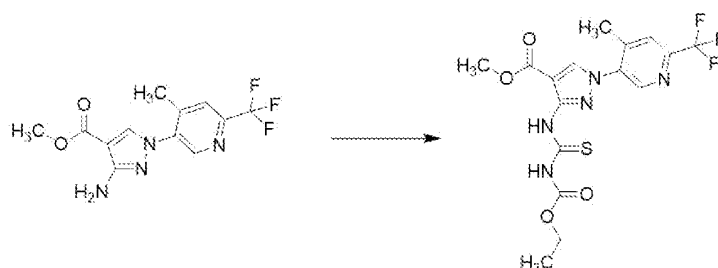
メチル 3-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (300 mg) とジメチルスルホキシド (2.0 mL) の混合物へ, 5-ブromo-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (510 mg), trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.13 mL), ヨウ化銅 (I) (81 mg), 及び炭酸セシウム (690 mg) を加え, 140 °C にて終夜攪拌した。反応混合物を室温へ放冷後, ヨウ化メチル (0.27 mL) を加え, 室温にて1時間攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し, 表題化合物 (89

mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.65 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.62 (1H, s), 4.85 (2H, br s), 3.85 (3H, s), 2.49 (3H, s).

工程 6-2: メチル 3-(3-(エトキシカルボニル)チオウレイド)-1-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

[化107]

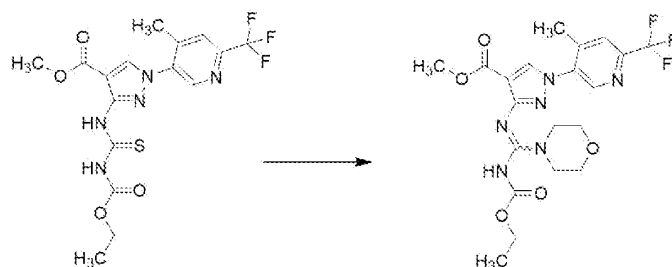


アルゴン雰囲気下, メチル 3-アミノ-1-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (89 mg) とアセトニトリル (1.0 mL) の混合物へ, エトキシカルボニル イソチオシアネート (0.042 mL) を加え, 室温にて1時間攪拌後, 溶媒を減圧留去し, 表題化合物の粗生成物 (128 mg) を得た。

LC-MS (MH^+): 432.

工程 6-3: メチル3-(((エトキシカルボニル)アミノ)(モルホリノ)メチレン)アミノ)-1-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

[化108]



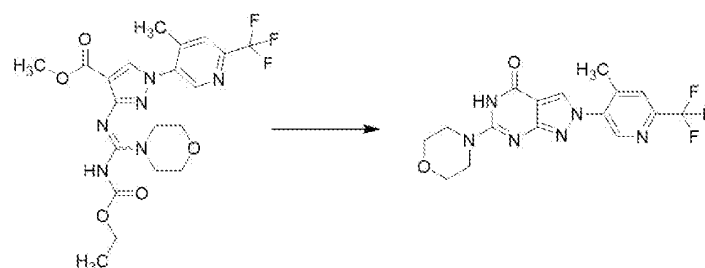
メチル 3-(3-(エトキシカルボニル)チオウレイド)-1-(4-メチル-6-(トリフ

ルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの粗生成物 (64 mg) とクロロホルム (2.0 mL) の混合物へ、モルホリン (0.021 mL), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (54 mg), 及びトリエチルアミン (0.052 mL) を加え、室温にて3時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (60 mg) を得た。

LC-MS (MH⁺): 485.

工程 6-4 : 2-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化109]



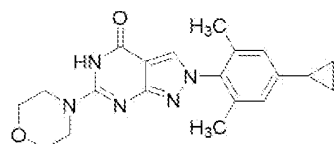
メチル3-((((エトキシカルボニル)アミノ)(モルホリノ)メチレン)アミノ)-1-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (60 mg) へ水 (0.5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を加え、120℃にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後、テトラヒドロフラン (2.0 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (6.0 mL) を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製後、得られた固体を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル混合溶液にて洗浄し、表題化合物 (27 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.02 (1H, br s), 8.84 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.08 (1H, s), 3.66-3.65 (4H, m), 3.56-3.55 (4H, m), 2.46 (3H, s).

LC-MS (MH⁺): 381.

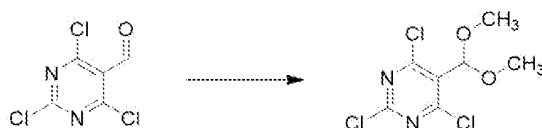
[0117] [製造例 7] : 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 124) の合成

[化110]



工程 7-1 : 2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化111]

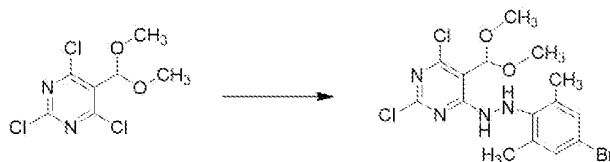


窒素雰囲気下, 2,4,6-トリクロロピリミジン-5-カルバルデヒド (76 g) とトルエン (450 mL) の混合物へ, オルトギ酸トリメチル (230 mL) と硫酸 (0.48 mL) を加え, 室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物へ塩基性シリカゲル (富士シリシア化学株式会社, 150 g) を加え, 1時間攪拌後, 加えたシリカゲルをろ去した。シリカゲルを酢酸エチル (1.2 L) にて洗浄後, 溶媒を減圧留去し, 表題化合物 (82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.68 (1H, s), 3.49 (6H, s).

工程 7-2 : 4-(2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化112]



窒素雰囲気下, (4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (45 g) とメタノール (320 mL) の混合物へ, 2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (46 g) を加えた後, 氷浴下, 反応混合物を 2°C 以下まで冷

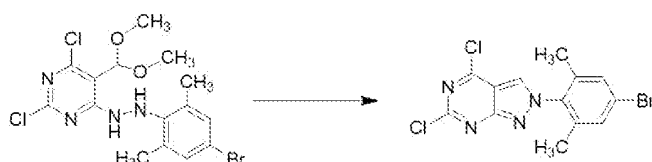
却した。反応混合物へトリエチルアミン (75 mL) を9℃以下に保ちながらゆっくり加えた後、同温にて2時間攪拌した。生成した固体をろ取し、メタノール (120 mL) , およびヘキサン (100 mL) にて順次洗浄し、表題化合物 (69.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.10 (2H, s), 6.14 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.56 (1H, s), 3.45 (6H, s), 2.43 (6H, s).

LC-MS (MH^+): 436.

工程 7-3 : 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化113]



窒素雰囲気下、4-(2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (69.8 g) とトルエン (560 mL) の混合物へトリフルオロ酢酸 (25 mL) を24℃以下に保ちながら40分かけてゆっくり滴下した。反応混合物をさらに1時間攪拌後、氷冷したリン酸三カリウム (68 g) の水 (230 mL) 溶液へ10℃以下を保ちながら10分かけてゆっくり滴下した。反応混合物を酢酸エチル/テトラヒドロフラン混合液にて抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (61.8 g) を得た。

LC-MS (MH^+): 372.

工程 7-4 : 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化114]



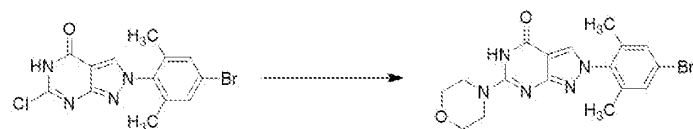
2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの粗生成物 (59.5 g) とテトラヒドロフラン (480 mL) の混合物へ、室温にて4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (120 mL) を加え、65℃にて4時間攪拌した。反応混合物を氷浴下、2℃以下へ冷却後、2 M 塩酸 (220 mL) を10℃以下に保ちながらゆっくり滴下した。反応混合物を酢酸エチルにて抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液-飽和食塩水の混合液 (v/v = 1/1)、および飽和食塩水にて順次洗浄した。洗浄に用いたすべての水層を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合液 (v/v = 2/1) にて抽出した。得られたすべての有機層をまとめて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物へジイソプロピルエーテル (600 mL) を加え1時間攪拌後、固体をろ取し、ジイソプロピルエーテル (200 mL) にて洗浄し、表題化合物 (51.7 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.88 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 7.53 (2H, s), 1.95 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 354.

工程 7-5: 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化115]



窒素雰囲気下、2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (51.7 g) と1-メチルピロリジン-2-オン (210 mL) の混合物へモルホリン (38 mL) を加え、105℃にて1.5時間攪拌後、水浴下55℃へ冷却した。反応混合物へ水 (800 mL) をゆっくり滴下し、室温にて1時間攪拌した。水浴下にて更に1時間攪拌後、生成した固体をろ取し、水およびヘキサンにて順次洗浄した。得られた固体のメタノール (130 mL) 混合物を65℃にて3時間攪拌後、2時間かけて室温へ徐々に冷却後、室温

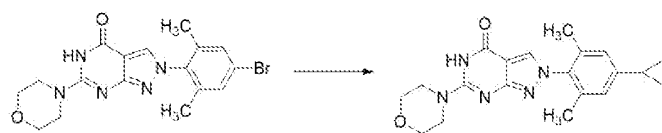
にて更に1時間攪拌した。固体をろ取し、メタノールにて洗浄することにより表題化合物 (47.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.95 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65-3.64 (4H, m), 3.53-3.52 (4H, m), 1.96 (6H, s).

LC-MS (MH^+): 404.

工程 7-6 : 2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化116]



アルゴン雰囲気下、2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (20 g) , シクロプロピルボロン酸 (12 g) , [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (970 mg) 、及びトルエン (200 mL) の混合物へ、リン酸三カリウム (32 g) の水 (40 mL) 溶液を加え、90℃にて2時間攪拌後、60℃にてテトラヒドロフラン (250 mL) を加え、室温へ放冷した。有機層を分層後、水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を飽和食塩水にて洗浄後、テトラヒドロフラン (50 mL) を追加し、無水硫酸ナトリウムおよび無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。

無水硫酸ナトリウムおよび無水硫酸マグネシウムをろ別後、N1-(2-アミノエチル)エタン-1,2-ジアミン (2.0 mL) を加え30分攪拌し、シリカゲル (関東化学株式会社, シリカゲル60N, 40 g) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。シリカゲルをろ別し、酢酸エチルにて洗浄後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (23.2 g) を得た。

2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (5 g及び20 g) を用いて同様の製法により、表題化合物の粗生成物 (各々5.5 g及び23.9 g) を得た。

得られた表題化合物の粗生成物 (40.6 g) のメタノール (200 mL) 混合物を、65℃にて4時間攪拌後、室温にて3時間攪拌した。ろ取した固体をメタノール (50 mL) にて洗浄した。得られた固体とメタノール (200 mL) の混合物を65℃にて4時間攪拌後、室温にて2.5時間攪拌した。ろ取した固体をメタノール (40 mL) にて洗浄した。得られた固体とメタノール (260 mL) の混合物を70℃にて8時間攪拌後、室温にて1時間攪拌した。ろ取した固体をメタノール (20 mL) にて洗浄した。

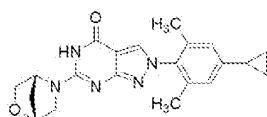
得られた固体と酢酸エチル (460 mL) の混合物を70℃にて4時間攪拌後、室温にて2時間攪拌した。ろ取した固体を酢酸エチル (50 mL) にて洗浄し、表題化合物 (26.2 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.87 (1H, br s), 7.92 (1H, s), 6.84 (2H, s), 3.86-3.79 (4H, m), 3.75-3.68 (4H, m), 2.03 (6H, s), 1.93-1.84 (1H, m), 1.04-0.96 (2H, m), 0.76-0.70 (2H, m).

LC-MS (MH⁺): 366.

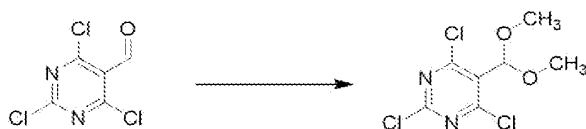
[0118] [製造例8] : 6-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例209) の合成

[化117]



工程8-1 : 2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化118]



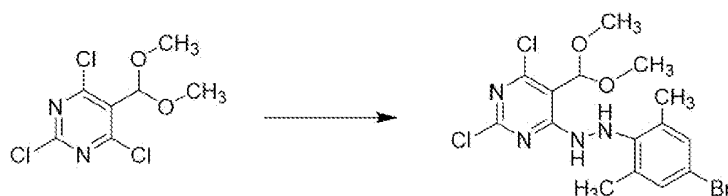
窒素雰囲気下、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-カルバルデヒド (25 g) とトルエン (150 mL) の混合物へ、オルトギ酸トリメチル (75 mL) と硫酸 (0.

16 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物へ塩基性シリカゲル（富士シリシア化学株式会社，50 g）を加え，30分攪拌後，加えたシリカゲルをろ去した。シリカゲルを酢酸エチル（150 mL）にて洗浄後，溶媒を減圧留去し，表題化合物（29 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.68 (1H, s), 3.49 (6H, s).

工程8-2: 4-(2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化119]



窒素雰囲気下，(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩（16 g）とメタノール（160 mL）の混合物へ，2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン（16 g）を加えた後，トリエチルアミン（27 mL）を40℃以下に保ちながら5分かけて加えた後，同温にて1時間攪拌した。生成した固体をろ取し，メタノール（150 mL）にて洗浄後し，表題化合物（21 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.10 (2H, s), 6.14 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.56 (1H, s), 3.45 (6H, s), 2.43 (6H, s).

LC-MS (MH^+): 436.

工程8-3: 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化120]



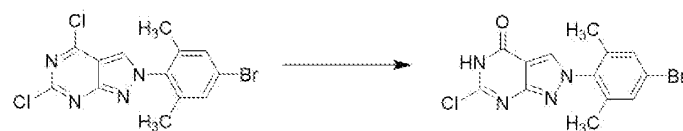
窒素雰囲気下，4-(2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6

-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (21 g) とトルエン (170 mL) の混合物へトリフルオロ酢酸 (21 mL) を30℃以下に保ちながら5分かけてゆっくり滴下した。反応混合物をさらに30分攪拌後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (24.5 g) を得た。

LC-MS (MH⁺): 372.

工程8-4: 2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化121]



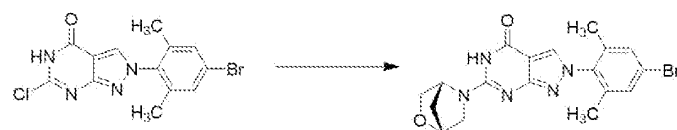
2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの粗生成物 (24.5 g) とテトラヒドロフラン (180 mL) の混合物へ、室温にて2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、65℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物へ2 M 塩酸 (100 mL) を30℃以下に保ちながらゆっくり滴下した。反応混合物を酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物へジイソプロピルエーテル (130 mL) を加え20分攪拌後、固体をろ取し、表題化合物 (12 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.88 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 7.53 (2H, s), 1.95 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 354.

工程8-5: 6-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化122]



アルゴン雰囲気下、2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (60 mg) と1-メチルピロリジン-2-オン (1.2 mL) の混合物へ(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 塩酸塩 (35 mg) とトリエチルアミン (0.071 mL) を加え、100℃にて3時間攪拌した。反応混合物を逆相C18カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: アセトニトリル/水) にて精製し、表題化合物 (80 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.82 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.97 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.81-3.72 (2H, m), 3.52 (1H, dd, $J = 10.2, 1.0$ Hz), 3.41-3.38 (1H, m), 1.98 (6H, s), 1.93-1.83 (2H, m).

LC-MS (MH^+): 416.

工程8-6: 6-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化123]



アルゴン雰囲気下、6-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (71 mg), シクロプロピルボロン酸 (44 mg), [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (28 mg)、及び1,2-ジメトキシエタン (2.1 mL) の混合物へ、2M リン酸三カリウム水溶液 (0.26 mL) を加え100℃にて2時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: メタノール/酢酸エチル) および逆相C18カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: アセトニトリル/水) にて精製し、表題化合物 (29 mg) を得た。

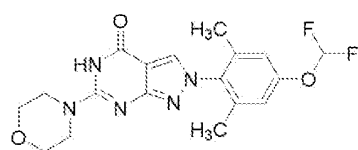
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.79 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.92 (2H, s), 4.96 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.76 (2H, dd, $J = 11.9, 7.5$ Hz), 3.

51 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 1.93–1.83 (9H, m), 0.97 (2H, dd, $J = 13.4, 4.9$ Hz), 0.72 (2H, q, $J = 5.0$ Hz).

LC-MS (MH⁺): 378.

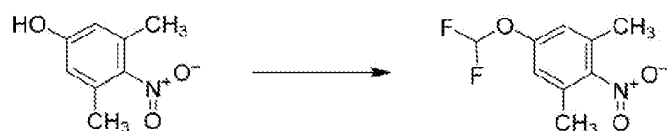
[0119] [製造例 9] : 2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (実施例 298) の合成

[化124]



工程 9-1 : 5-(ジフルオロメトキシ)-1,3-ジメチル-2-ニトロベンゼン

[化125]

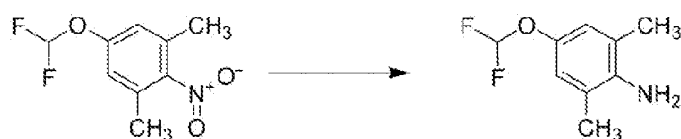


アルゴン雰囲気下, 3,5-ジメチル-4-ニトロフェノール (1.0 g) とN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物へ炭酸セシウム (2.9 g) とクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (2.3 g) を加え, 100°C にて2時間攪拌した。反応混合物へ水を加えた後, 酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水にて順次洗浄後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し, 溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し, 表題化合物 (750 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.87 (2H, s), 6.51 (1H, t, $J = 73.1$ Hz), 2.32 (6H, s).

工程 9-2 : 4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルアニリン

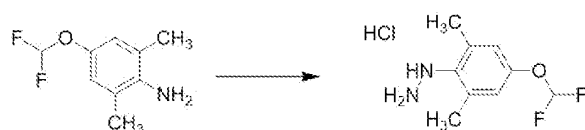
[化126]



5-(ジフルオロメトキシ)-1,3-ジメチル-2-ニトロベンゼン (750 mg) とエタノール (10 mL) の混合物へ、10% パラジウム炭素 (75 mg) を加え、水素雰囲気下 (常圧) 室温にて終夜攪拌した。パラジウム触媒をセライトろ過にて除去した後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (720 mg) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.74 (2H, s), 6.35 (1H, t, $J = 75.1$ Hz), 3.50 (2H, br s), 2.16 (6H, s).

工程 9-3: (4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩

[化127]



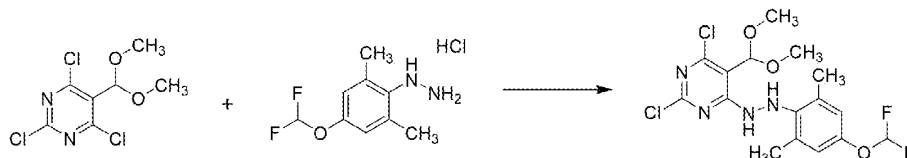
4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルアニリン (720 mg) と 6 M 塩酸 (3.6 mL) の混合物へ濃塩酸 (2.1 mL) を加えた後、 -16°C へ冷却した。同温にて、反応混合物へ亜硝酸ナトリウム (280 mg) 水溶液 (7.2 mL) を3分かけてゆっくり滴下後、さらに70分攪拌した。同温にて、反応混合物へ塩化スズ (I) 2水和物 (1.8 g) の濃塩酸 (1.6 mL) 溶液を5分かけて滴下し、1時間攪拌後、冷媒を除去しさらに2時間攪拌した。生成した固体をろ取後、少量の 2 M 塩酸ならびにジイソプロピルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (560 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.49 (3H, br s), 7.19 (1H, t, $J = 74.1$ Hz), 6.93 (2H, s), 6.77 (1H, br s), 2.37 (6H, s).

工程 9-4: 2,4-ジクロロ-6-(2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフ

エニル)ヒドラジニル)-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化128]

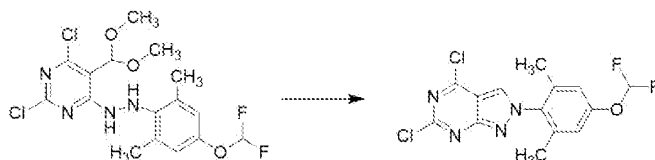


アルゴン雰囲気下、製造例5の工程5-1と同様に合成した2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (600 mg)、(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン 塩酸塩 (560 mg)、及びメタノール (5.6 mL) の混合物へトリエチルアミン (0.98 mL) を加え室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、酢酸エチルを加えた後、生成した塩をセライトを用いて除去し、表題化合物の粗生成物を得た。

LC-MS (MH⁺): 423.

工程9-5: 4,6-ジクロロ-2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化129]



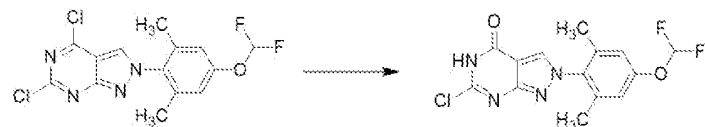
アルゴン雰囲気下、2,4-ジクロロ-6-(2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-5-(ジメトキシメチル)ピリミジンの粗生成物とトルエン (7.9 mL) の混合物へトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を滴下後、室温にて30分攪拌した。反応混合物を4 M 水酸化ナトリウム水溶液にて中和後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物を得た。

LC-MS (MH⁺): 359.

工程9-6: 6-クロロ-2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-

2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化130]

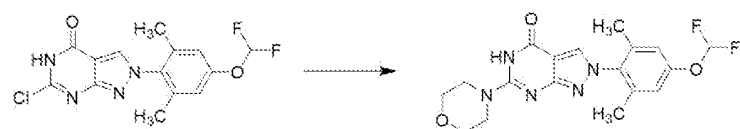


4,6-ジクロロ-2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの粗生成物とテトラヒドロフラン (8.4 mL) の混合物へ2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.7 mL) を加え, 85°Cにて1.5時間攪拌した。反応混合物を2 M 塩酸にて中和後, 酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄後, 無水硫酸マグネシウムにて乾燥し, 溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製後, 得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し, 表題化合物 (150 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.87 (1H, br s), 8.80 (1H, s), 7.31 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.11 (2H, s), 1.96 (6H, s).

工程9-7: 2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-6-モルホリノ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化131]



アルゴン雰囲気下, 6-クロロ-2-(4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (30 mg) と1-メチルピロリジン-2-オン (1.0 mL) の混合物へモルホリン (0.023 mL) を加え, 100°Cにて1時間攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製後, 得られた固体を水にて洗浄し, 表題化合物 (14 mg) を得た。

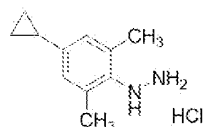
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 10.94 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.07 (2H, s), 3.66-3.64 (4H, m), 3.54-3.52 (4H, m), 1.97 (6

H, s).

LC-MS (MH⁺): 392.

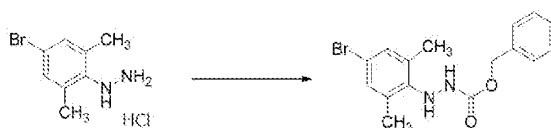
[0120] [製造例 10] : (4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩の合成

[化132]



工程 10-1 : ベンジル 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン-1-カルボキシレート

[化133]

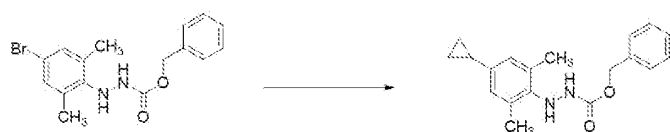


アルゴン雰囲気下, 0℃にて, (4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (25 g) のテトラヒドロフラン (250 mL) 混合物へ, N,N-ジイソプロピルエチルアミン (38.2 mL), 及びクロロギ酸ベンジル (14.2 mL) を2分かけてゆっくり加え, 室温にて1時間攪拌した。反応混合物にヘキサン (100 mL) を加えた後, 水 (100 mL) 及び飽和食塩水にて順次洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後, 溶媒を減圧留去した。残渣にヘキサンを加え, 20分間攪拌後, 得られた固体をろ取し, 表題化合物 (30.3 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.32 (5H, br s), 7.09 (2H, s), 6.52 (1H, br s), 5.67 (1H, br s), 5.06 (2H, s), 2.33 (6H, br s).

工程 10-2 : ベンジル 2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン-1-カルボキシレート

[化134]



アルゴン雰囲気下、リン酸三カリウム (21.3 g) を水 (40 mL) へ溶解後、トルエン (100 mL) , ベンジル 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン-1-カルボキシレート (10 g) , シクロプロピルボロン酸 (6.91 g) 及びビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン ジクロロパラジウム(II) ジクロロメタン錯体 (700 mg) を加え、105℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温へ放冷後、6 M 塩酸 (40 mL) にて中和し、酢酸エチルにて2度抽出した。得られ有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾別した。

有機層へISOLUTE Si-TMT (金属スカベンジシリカゲル, Biotage社製, 0.49 mmol TMT/g, 5.25 g) を加え、室温にて1.5時間攪拌後、シリカゲルを濾別し、溶媒を減圧留去した。残渣にヘキサン (50 mL) を加え攪拌後、得られた固体をろ取し、表題化合物 (6.3 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.31 (5H, br s), 6.68 (2H, s), 6.48 (1H, br s), 5.65 (1H, br s), 5.06 (2H, s), 2.32 (6H, br s), 1.80-1.73 (1H, m), 0.87-0.84 (2H, m), 0.61-0.59 (2H, m).

工程 10-3 : (4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩

[化135]



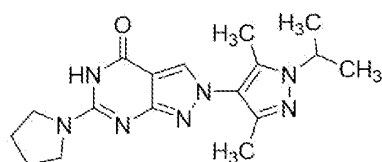
アルゴン雰囲気下、ベンジル 2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン-1-カルボキシレート (6.0 g) のエタノール (48 mL) 混合物へ4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (48 mL) を加え、80℃にて4時間攪拌した。反応混合物を放冷後、酢酸 (5.5 mL) を加えた後、トルエンにて2度抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、液量がおおよそ1/3になるま

で濃縮した。得られた混合物へ、4 M 塩化水素のジオキサン（4.6 mL）溶液を加え、室温にて10分攪拌した。生成した固体をろ取し、ヘキサンにて洗浄した後、表題化合物（3.7 g）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.50 (3H, br s), 6.79 (2H, s), 6.66 (1H, br s), 2.33 (6H, s), 1.83-1.81 (1H, m), 0.97-0.84 (2H, m), 0.65-0.62 (2H, m).

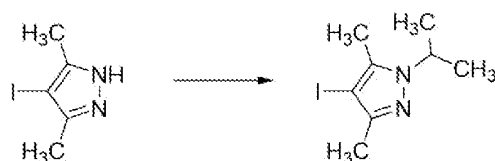
[0121] [製造例 1 1] : 2-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例 3 4 3）の合成

[化136]



工程 1 1 - 1 : 4-ヨード-1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

[化137]

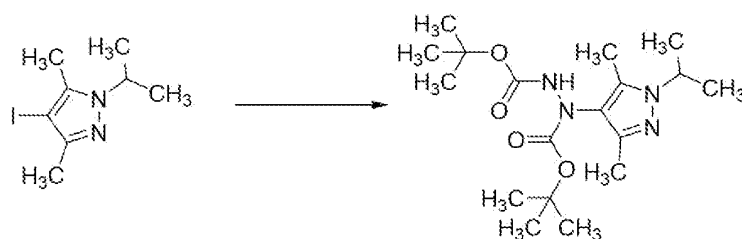


4-ヨード-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール（2.0 g）とN,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）の混合物へ、炭酸セシウム（7.0 g）および2-ヨードプロパン（1.1 mL）を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を50 °Cにて更に2時間攪拌後、水を加え酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物（2.1 g）を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 4.53-4.44 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.31 (6H, d, J = 6.5 Hz).

工程 1 1 - 2 : ジ-tert-ブチル 1-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート

[化138]

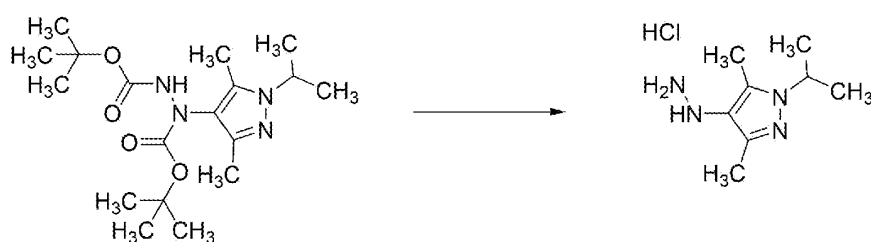


アルゴン雰囲気下 -78°C にて、4-ヨード-1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール (1.0 g) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物へ、1.56 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (3.2 mL) を加えた後、同温にて1時間撹拌した。反応混合物へ、ジ-tert-ブチル (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート (1.3 g) を加え、室温へ昇温し1時間撹拌した。反応混合物へ飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (1.0 g) を得た。

LC-MS (MH⁺): 369.

工程 11-3: 4-ヒドラジニル-1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール 塩酸塩

[化139]



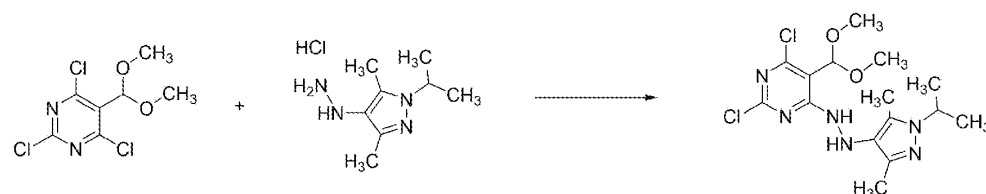
ジ-tert-ブチル 1-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート (1.0 g) へ、4 M 塩化水素のシクロプロピルメチルエーテル溶液 (10 mL) を加え、室温にて終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 (570 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9.36 (3H, br s), 4.44-4.37 (1H, m), 4.09 (1H, br

s), 2.23 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.31 (6H, d, J = 6.5 Hz).

工程 11-4 : 2,4-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)-6-(2-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ヒドラジニル)ピリミジン

[化140]

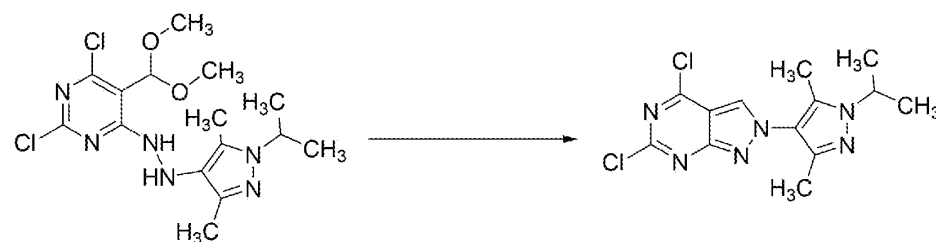


製造例5の工程5-1と同様に合成した2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (710 mg) とメタノール (11 mL) の混合物へトリエチルアミン (3.1 mL) を加え、室温にて15分撹拌した。反応混合物へ4-ヒドラジニル-1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール 塩酸塩 (570 mg) を加え、室温にて1.5時間撹拌後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物を得た。

LC-MS (MH⁺): 389.

工程 11-5 : 4,6-ジクロロ-2-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化141]



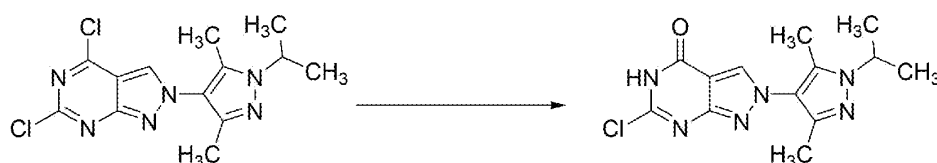
2,4-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)-6-(2-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ヒドラジニル)ピリミジンの粗生成物とトルエン (11 mL) の混合物へトリフルオロ酢酸 (0.85 mL) を加え、室温にて1時間撹拌後、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (8.3 mL) にて中和した。得られた混合物を水と酢酸エチルにて希釈後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無

水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物を得た。

LC-MS (MH⁺): 325.

工程 11-6: 6-クロロ-2-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化142]

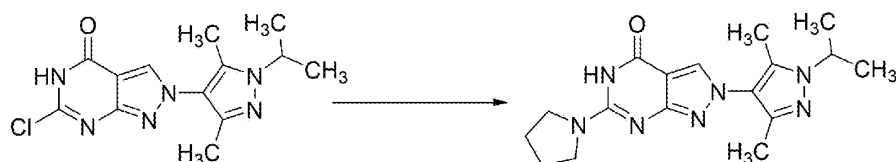


4,6-ジクロロ-2-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの粗生成物とテトラヒドロフラン (9.0 mL) の混合物へ4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.8 mL) を加え、75 °Cにて1.5時間攪拌後、室温へ放冷した。反応混合物を2M 塩酸を用いて中和し、水と酢酸エチルにて希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: アセトニトリル/水) にて精製し、表題化合物 (130 mg) を得た。

LC-MS (MH⁺): 307.

工程 11-7: 2-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化143]



6-クロロ-2-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (130 mg) とテトラヒドロフラン (1.3 mL) の混合物へピロリジン (0.17 mL) を加え、80 °Cにて1時間

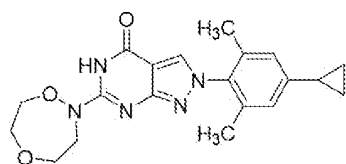
攪拌した。反応混合物を室温へ放冷後、溶媒を減圧留去した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（展開溶媒：アセトニトリル/水）及びカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（19 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 10.50 (1H, s), 8.37 (1H, s), 4.53-4.47 (1H, m), 3.47 (4H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.90 (4H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (6H, d, $J = 6.7$ Hz).

LC-MS (MH^+): 342.

[0122] [製造例 1 2] : 2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1,5,2-ジオキサゼパン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン（実施例 3 4 9）の合成

[化144]



工程 1 2 - 1 : 2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化145]

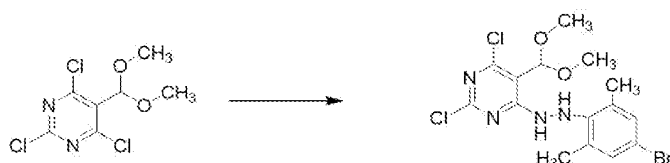


窒素雰囲気下、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-カルバルデヒド（170 g）とトルエン（1.0 L）の混合物へ、オルトギ酸トリメチル（500 mL）及び硫酸（1.1 mL）を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物へ塩基性シリカゲル（フジシリシア、330 g）を加え、1.5時間攪拌後、加えたシリカゲルをろ去した。シリカゲルを酢酸エチルにて洗浄後、溶媒を減圧留去し、表題化合物（180 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.68 (1H, s), 3.49 (6H, s).

工程 1 2 - 2 : 4-(2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン

[化146]



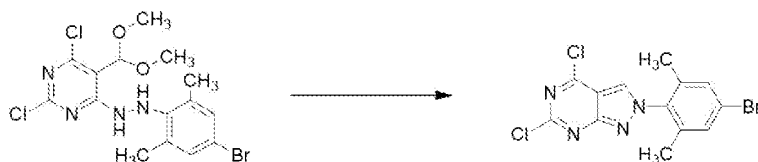
窒素雰囲気下、(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (80 g) とメタノール (560 mL) の混合物へ、2,4,6-トリクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (82 g) を加えた後、氷浴下、反応混合物を冷却した。反応混合物へトリエチルアミン (130 mL) をゆっくり加えた後、同温にて2時間攪拌した。生成した固体をろ取し、メタノール (150 mL)、およびヘキサン (100 mL) にて順次洗浄し、表題化合物 (69.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.10 (2H, s), 6.14 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.56 (1H, s), 3.45 (6H, s), 2.43 (6H, s).

LC-MS (MH^+): 436.

工程 1 2 - 3 : 2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

[化147]



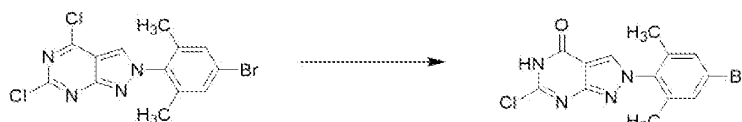
窒素雰囲気下、4-(2-(4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニル)ヒドラジニル)-2,6-ジクロロ-5-(ジメトキシメチル)ピリミジン (120 g) とトルエン (970 mL) の混合物へトリフルオロ酢酸 (43 mL) を26 °C以下に保ちながら10分かけてゆっくり滴下した。反応混合物をさらに30分攪拌後、氷冷したリン酸三カリウム (120 g) の水 (400 mL) 溶液へゆっくり滴下した。酢酸エチル (100 mL) およびテトラヒドロフラン (640 mL) を加えた後、有機層を分層した。水層を酢酸エチルにて抽出した。すべての有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 (1

09 g) を得た。

LC-MS (MH⁺): 372.

工程 1 2 - 4 : 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化148]



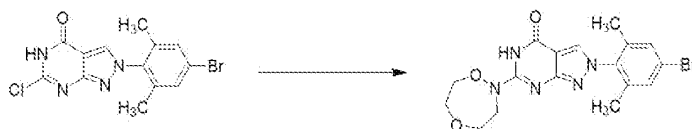
2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-4,6-ジクロロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの粗生成物 (109 g) とテトラヒドロフラン (830 mL) の混合物へ、室温にて 4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (210 mL) を加え、80 °C にて 5 時間攪拌した。氷浴下の反応混合物へ 2 M 塩酸 (280 mL) をゆっくり滴下した後、反応混合物を酢酸エチルにて抽出した。水層をテトラヒドロフラン/酢酸エチル混合液 (v/v = 4/1) にてさらに抽出した。すべての有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物へジイソプロピルエーテル (550 mL) 及び酢酸エチル (150 mL) を加え 1 時間攪拌後、固体をろ取し、表題化合物 (79 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 12.88 (1H, br s), 8.81 (1H, s), 7.53 (2H, s), 1.95 (6H, s).

LC-MS (MH⁺): 354.

工程 1 2 - 5 : 2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1,5,2-ジオキサゼパン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン

[化149]



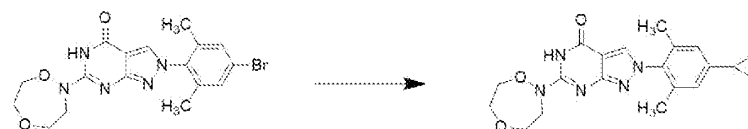
窒素雰囲気下、2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-クロロ-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (3.0 g) と 1-メチルピロリジン-2-オン (10 mL) の混合物へ 1,5,2-ジオキサゼパン 塩酸塩 (1.8 g) および N,N

-ジイソプロピルエチルアミン (3.0 mL) を加え、140 °C にて2.5時間攪拌後、室温へ放冷した。反応混合物へ水 (20 mL) をゆっくり滴下し、生成した固体をろ取し、水およびヘキサンにて順次洗浄した。得られた固体とジイソプロピルエーテル (10 mL) の混合物を室温にて1時間攪拌した。固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄することにより表題化合物 (3.5 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 11.26 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.13-4.11 (2H, m), 3.88 (4H, s), 3.80-3.78 (2H, m), 1.96 (6H, s).

LC-MS (MH⁺):420.

工程 1 2 - 6 : 2-(4-シクロプロピル-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1,5,2-ジオキサゼパン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン
[化150]



アルゴン雰囲気下、2-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-6-(1,5,2-ジオキサゼパン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン (3.5 g), シクロプロピルボロン酸 (1.6 g), [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (540 mg) 及びトルエン (35 mL) の混合物へ、リン酸三カリウム (5.2 g) 水 (7 mL) 溶液を加え105 °C にて3時間攪拌後、室温へ放冷した。

ISOLUTE Si-TMT (金属スカベンジシリカゲル, Biotage社製, 0.47 mmol TMT/g, 5.0 g) を加え、室温にて2時間攪拌後、シリカゲル (25 mL) を加え、さらに1時間攪拌した。加えたシリカゲルを濾別し、酢酸エチルにて洗浄後、溶媒を減圧留去した。残渣と酢酸エチル (15 mL) の混合物を80 °C にて1時間攪拌後、室温へ放冷した。ジイソプロピルエーテル (15 mL) を加え、室温にて更に30分攪拌後、固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄し、表題化合物 (2.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 11.21 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 6.92 (2H, s), 4.13-4.11 (2H, m), 3.88 (4H, s), 3.80-3.78 (2H, m), 1.94-1.89 (7H, m), 0.97-0.95 (2H, m), 0.72-0.70 (2H, m).

LC-MS (MH⁺):382.

[0123] 上記製造方法及び製造例と同様の方法により、又必要に応じて公知の方法を用いることにより、その他の実施例の化合物を得た。各実施例化合物の構造式及び物性データを以下の表に示す。

[0124] 試験例1：NLRP3インフラマソーム阻害作用の評価

被験物質のNLRP3インフラマソーム阻害作用は、THP1-Null細胞（品番thp-null、InvivoGen）におけるIL-1 β 産生量の抑制作用を指標に評価した。細胞は、10% (v/v) ウシ胎児血清、25mmol/L HEPES、100U/mLペニシリン、100 μg /mLストレプトマイシン、100 μg /mLノルモシン、200 μg /mLハイグロマイシンBを含有するRPMI-1640培地で維持培養した（37℃設定、5%CO₂/95%空気）。

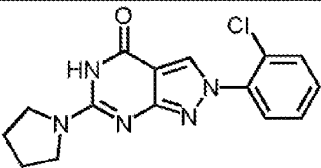
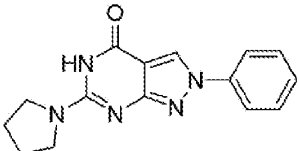
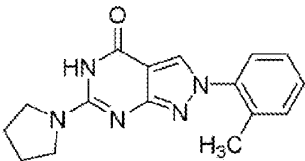
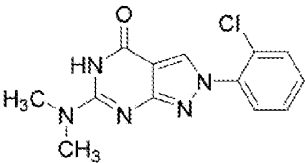
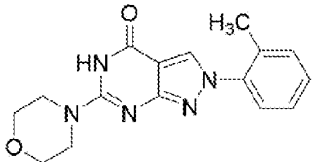
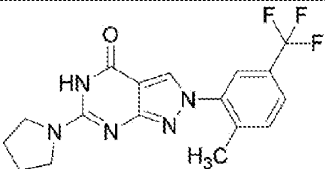
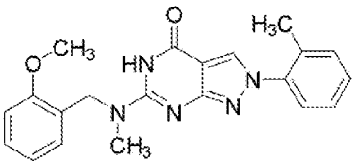
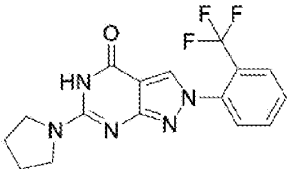
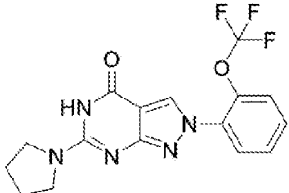
0.5 μmol /L PMAを含有するアッセイ用培地（10% (v/v) ウシ胎児血清、100U/mLペニシリン、100 μg /mLストレプトマイシンを含有するRPMI-1640培地）で懸濁した細胞をCorning（登録商標）384-well Flat Clear Bottom Black Polystyrene TC-treated Microplatesに播種（25000 cells/25 μL /well）し一晚培養（37℃設定、5%CO₂/95%空気）した。培養上清を除き、1 μg /mL Lipopolysaccharides（品番L2654、Sigma-Aldrich（登録商標））を含有するアッセイ用培地を添加（25 μL /well）し3時間培養（37℃設定、5%CO₂/95%空気）した。培養上清を除き、Opti-MEM（商標）培地（品番31985-070、Invitrogen）で調製した媒体溶液をblank設定well及びcontrol設定wellに添加（20 μL /well）し15分間培養（37℃設定、5%CO₂/95%空気）した。また、被験物質設定wellには、被験物質溶液を添加（20 μL /well）した。さらに、Nigericin（品番N7143、Sigma-Aldrich（登録商標））を含有するOpti-MEM（商標）培地をcontrol設定well及び被験物質設定wellに添加（5 μL /well）し1.5時間培養（37℃設定、5%CO₂/95%空気）した。Nigericin最終濃度は7.5 μmol /Lとした。blank設定wellには、Opti-MEM（商標）培地を添加（5 μL /well）した。培養上清は

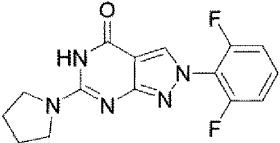
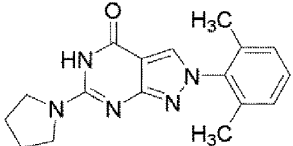
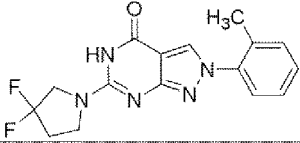
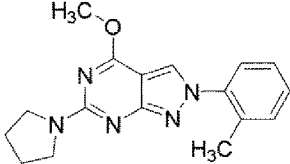
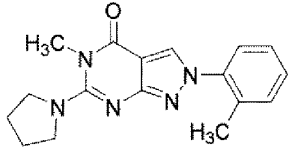
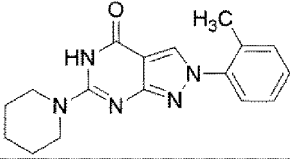
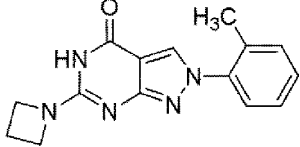
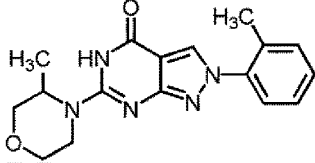
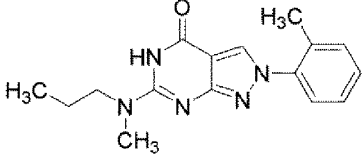
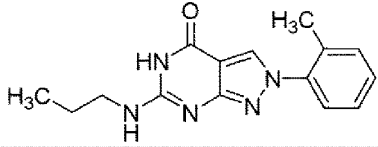
、IL-1 β を測定するまで冷凍保管した（-20℃設定）。

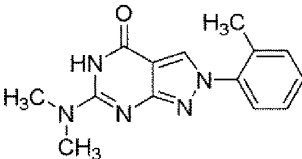
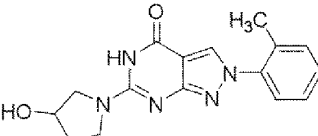
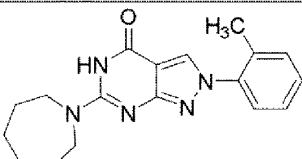
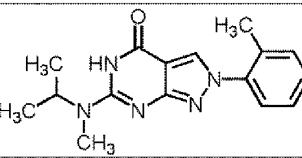
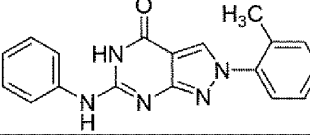
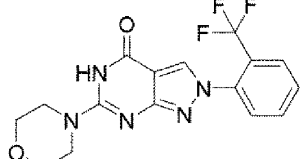
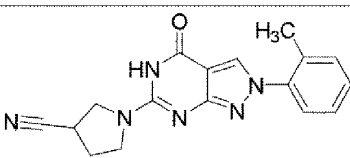
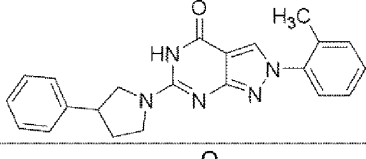
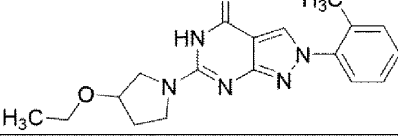
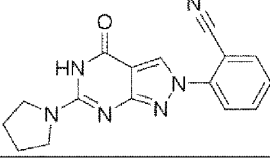
培養上清中IL-1 β の定量は、AlphaLISA（登録商標）Human IL-1 β Detection Kit（品番AL220C、Perkin Elmer）を用いた。方法は、添付の取扱い手順書に従い、マイクロプレートリーダーEnSpier（型番2300-00J、Perkin Elmer）又はEnSight（型番HH34000000、Perkin Elmer）で蛍光強度を測定した。blank設定wellを100%、control設定wellを0%として被験物質設定wellの阻害率を算出した。被験物質のIC₅₀値（50%阻害濃度）は、ロジスティック回帰分析により算出した。各実施例化合物の結果を以下の表に示す。

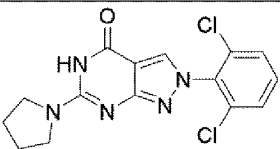
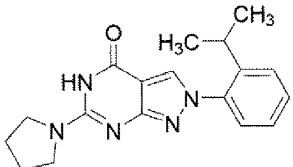
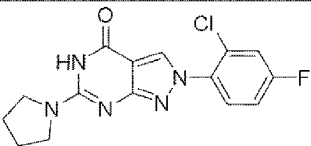
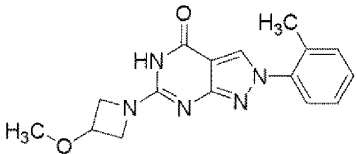
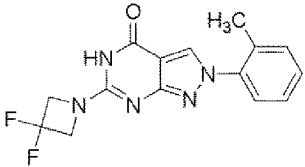
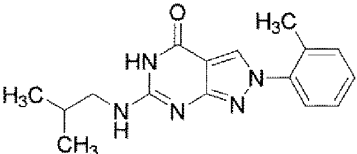
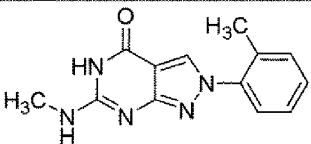
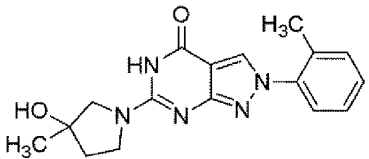
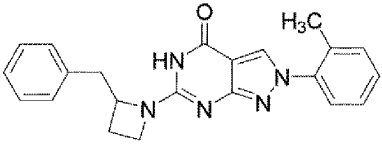
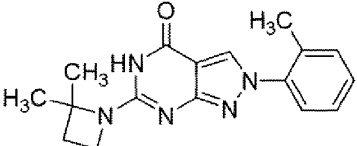
[0125]

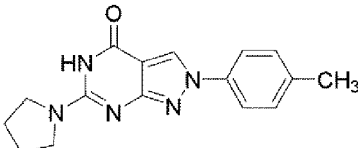
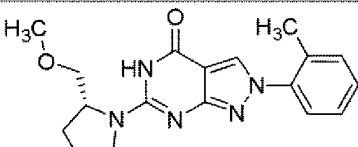
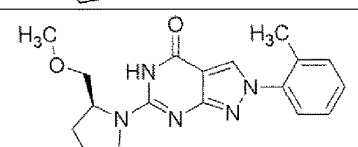
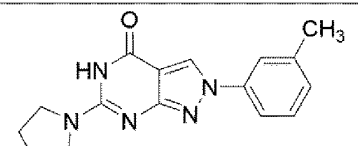
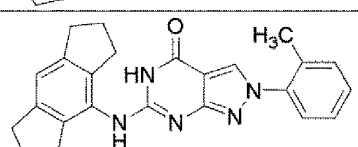
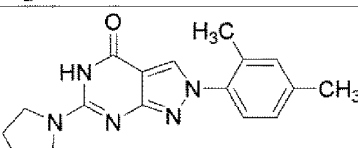
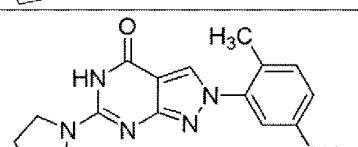
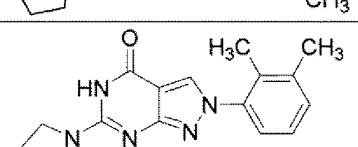
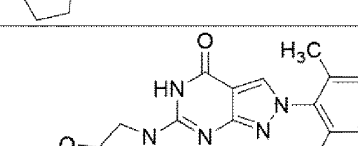
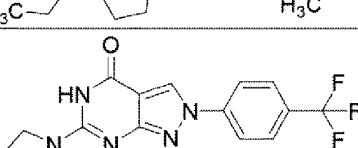
[表1]

Example No.	Structure	Comments
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

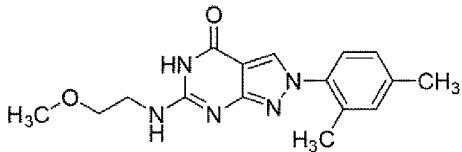
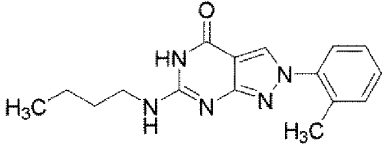
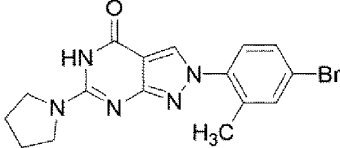
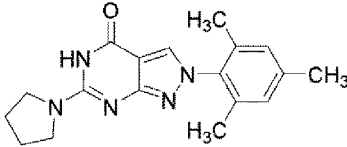
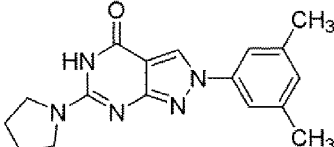
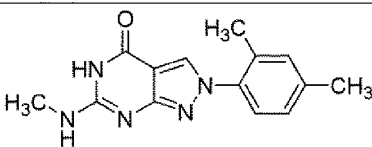
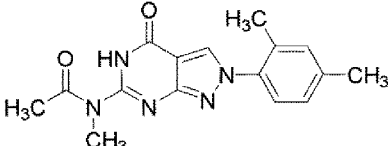
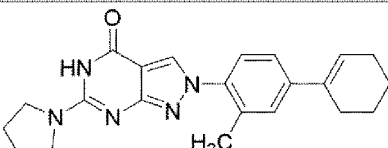
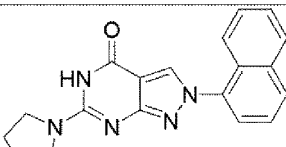
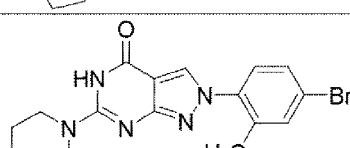
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		ラセミ体
18		
19		

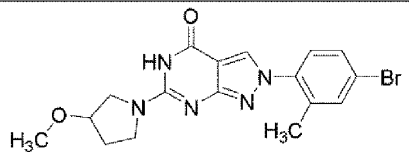
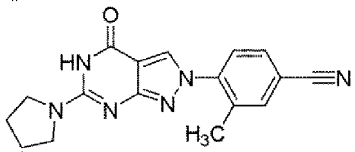
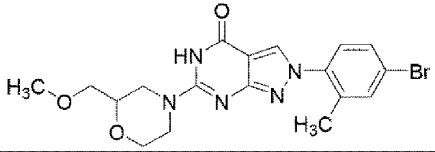
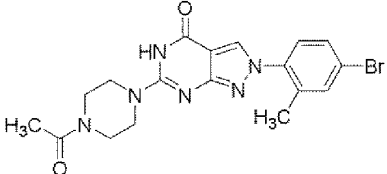
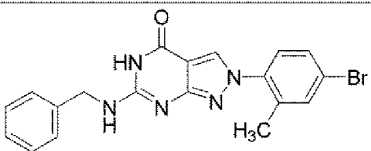
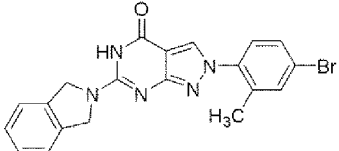
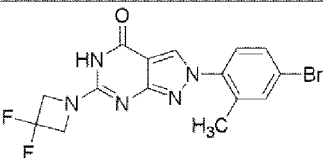
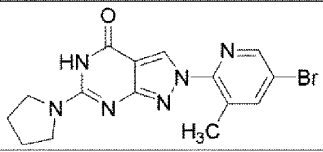
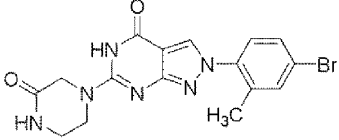
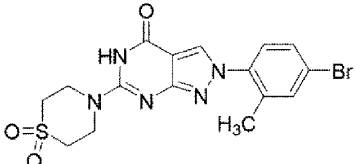
20		
21		ラセミ体
22		
23		
24		
25		
26		ラセミ体
27		ラセミ体
28		ラセミ体
29		

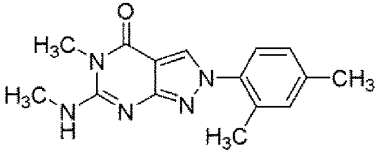
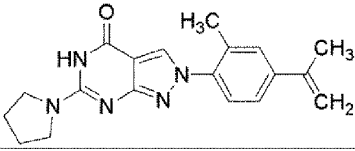
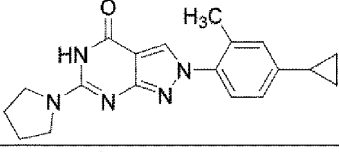
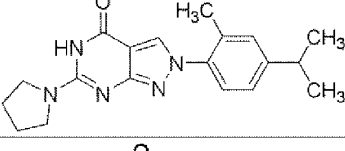
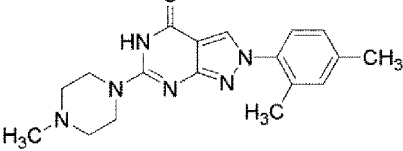
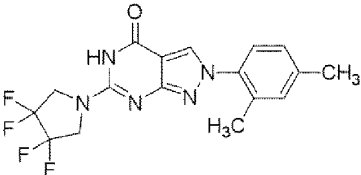
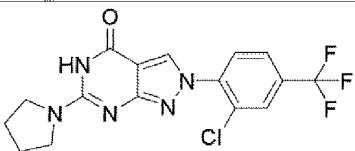
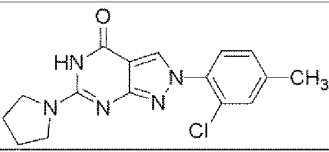
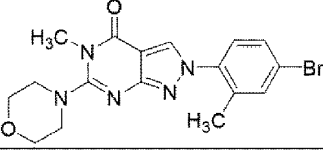
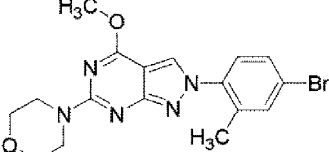
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		ラセミ体
38		ラセミ体
39		

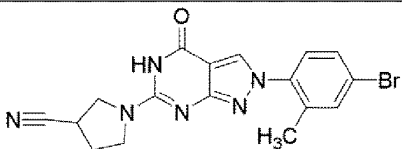
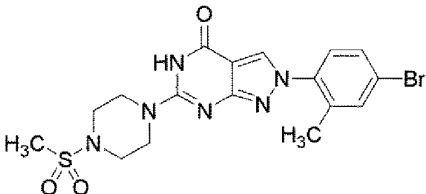
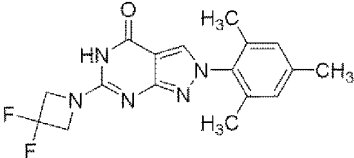
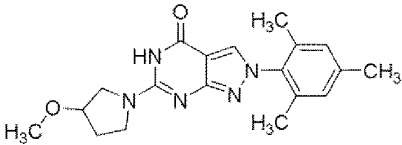
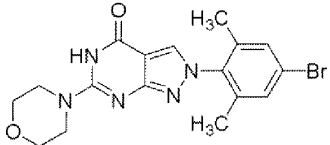
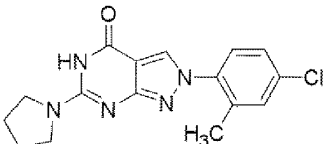
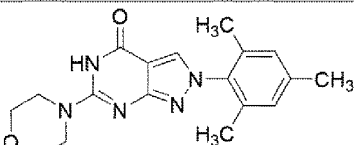
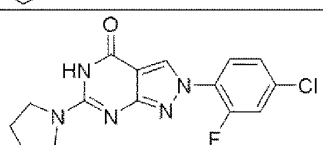
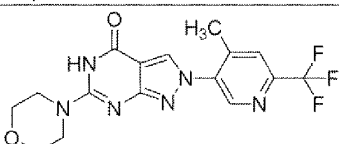
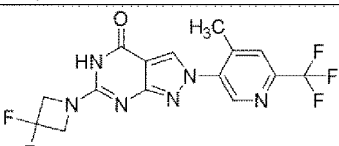
40		
41		光学活性体 (R)
42		光学活性体 (S)
43		
44		
45		
46		
47		
48		ラセミ体
49		

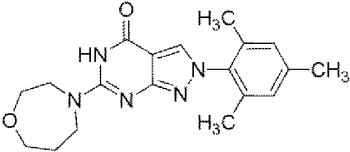
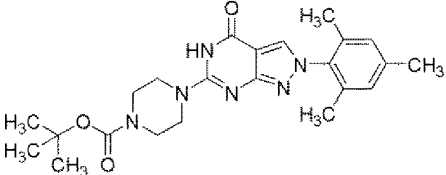
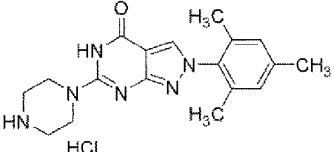
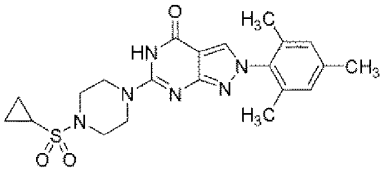
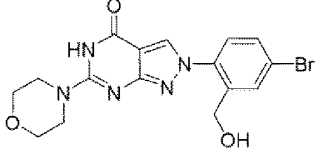
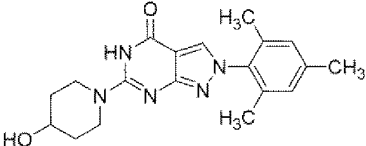
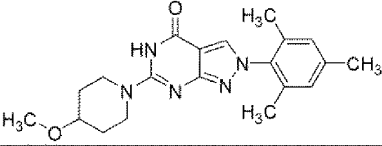
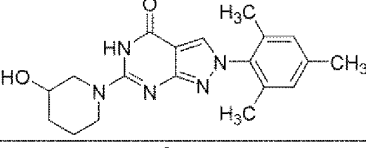
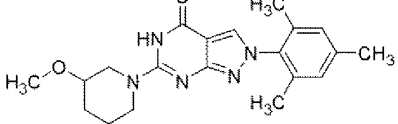
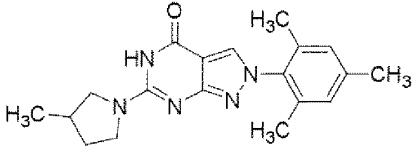
50		
51		
52		
53		
54		ラセミ体
55		
56		ラセミ体
57		ラセミ体
58		
59		

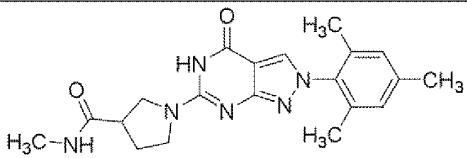
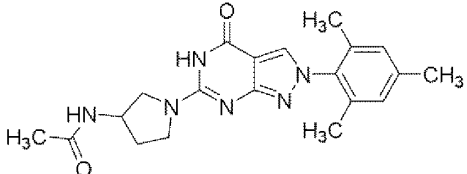
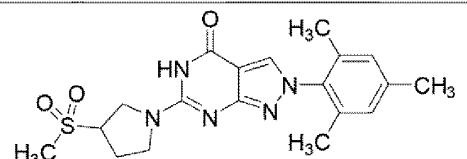
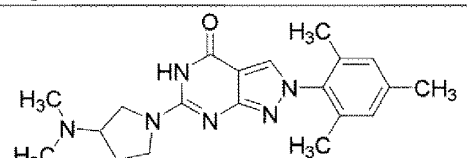
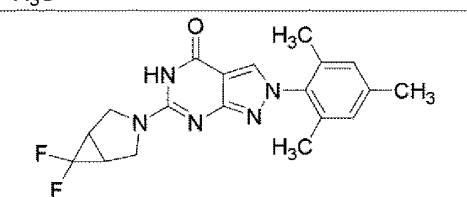
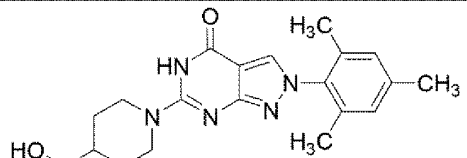
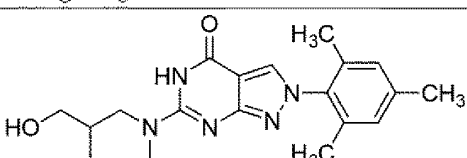
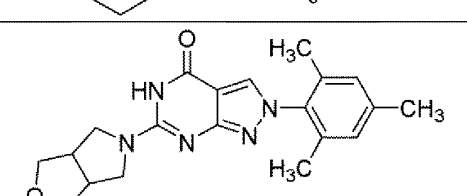
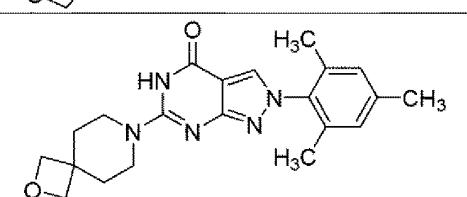
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		

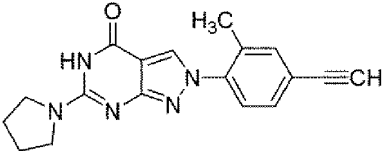
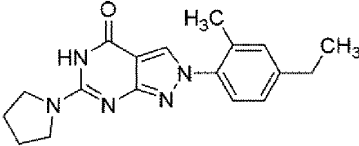
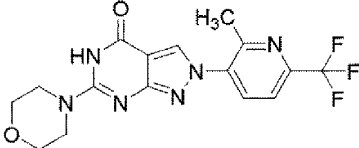
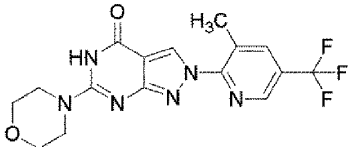
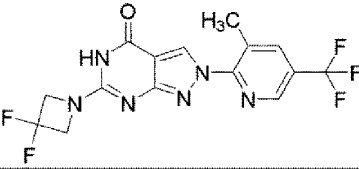
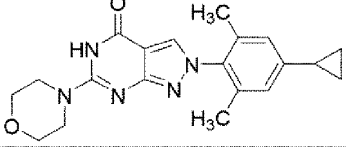
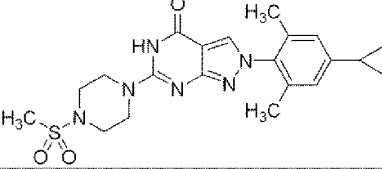
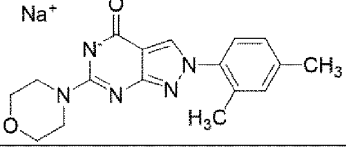
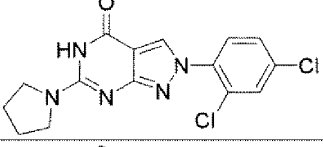
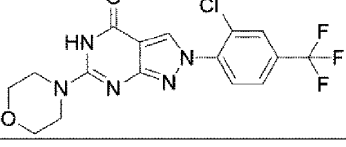
70		ラセミ体
71		
72		ラセミ体
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		

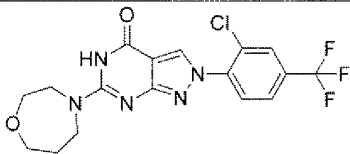
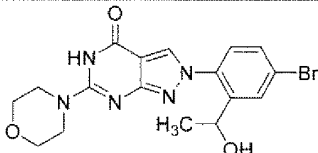
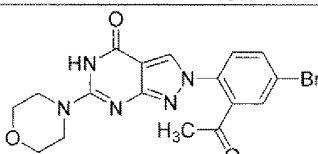
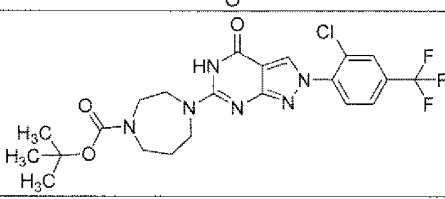
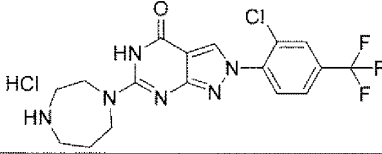
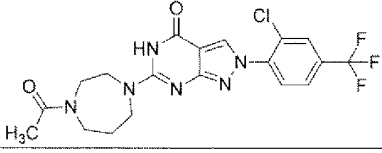
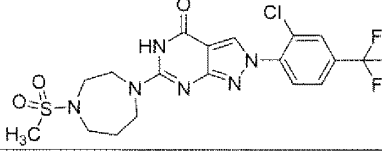
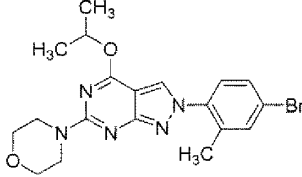
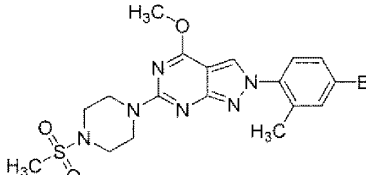
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		

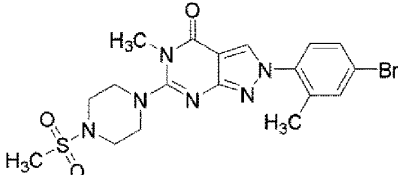
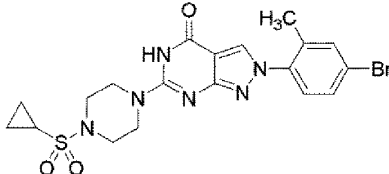
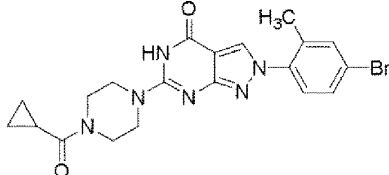
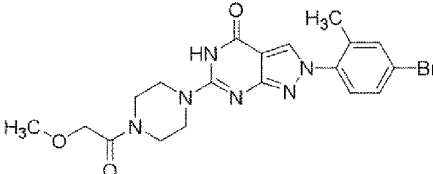
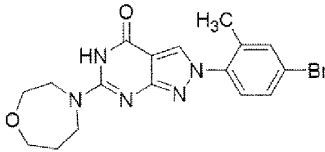
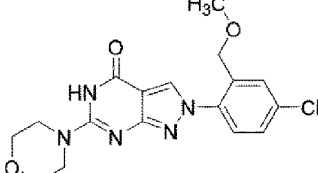
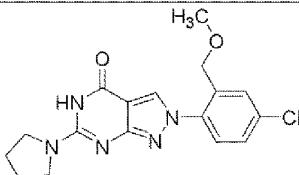
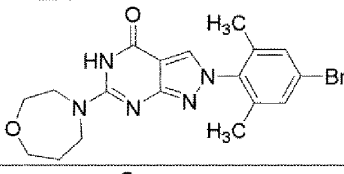
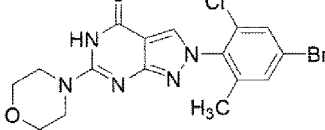
90		ラセミ体
91		
92		
93		ラセミ体
94		
95		
96		
97		
98		
99		

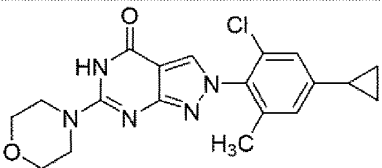
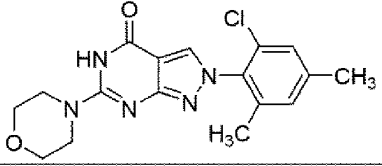
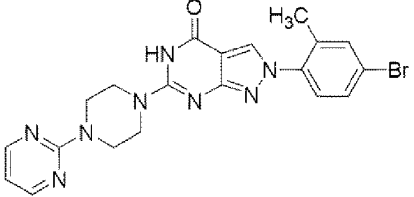
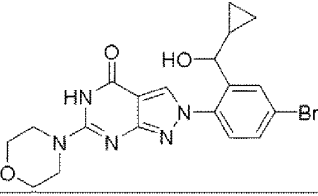
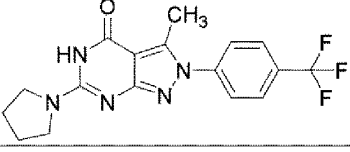
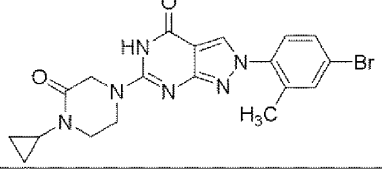
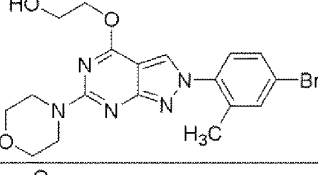
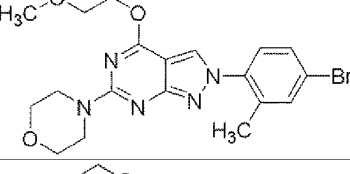
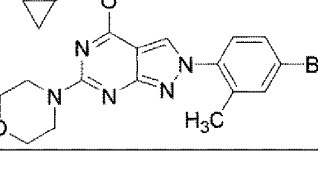
100		
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		ラセミ体
108		ラセミ体
109		ラセミ体

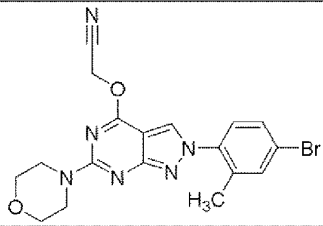
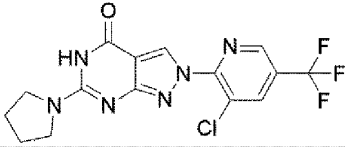
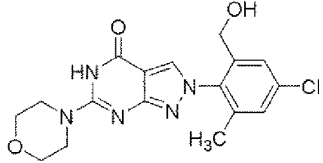
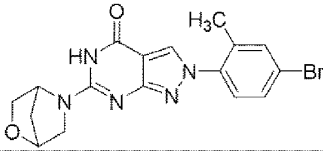
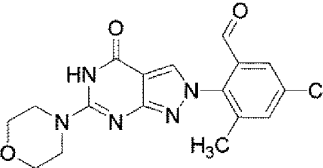
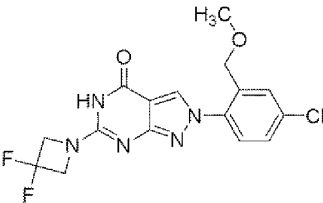
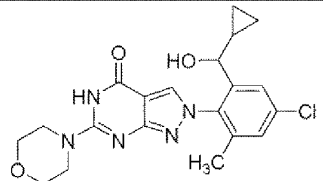
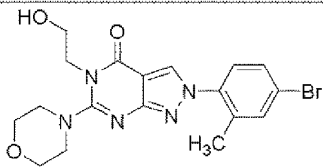
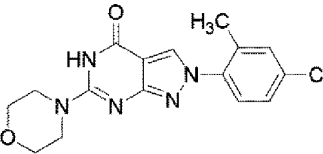
110		ラセミ体
111		ラセミ体
112		ラセミ体
113		ラセミ体
114		
115		
116		ラセミ体
117		シス体
118		

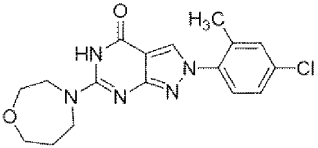
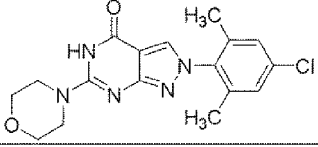
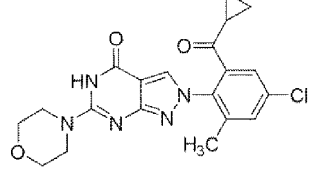
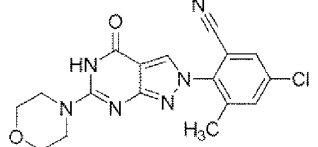
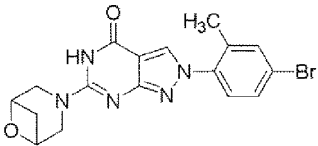
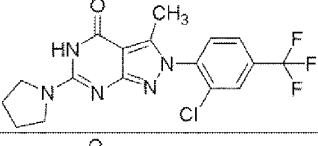
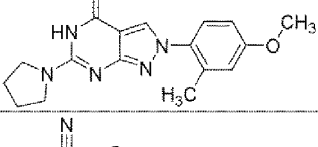
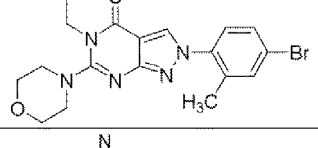
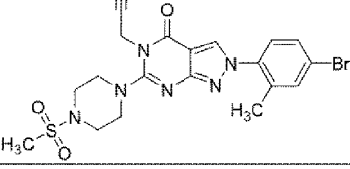
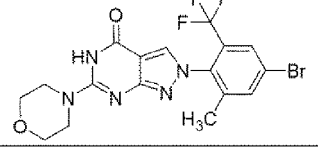
119		
120		
121		
122		
123		
124		
125		
126		
127		
128		

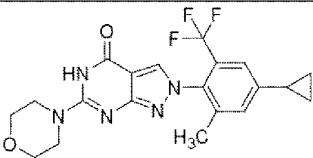
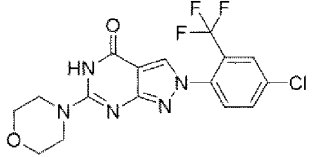
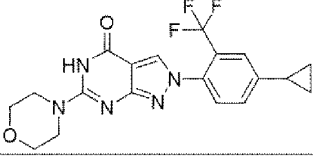
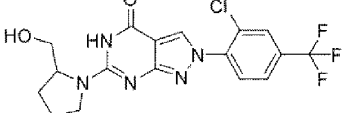
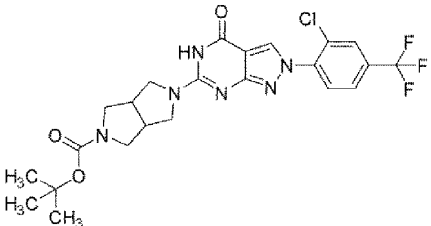
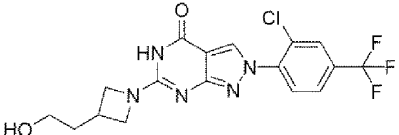
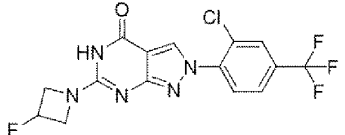
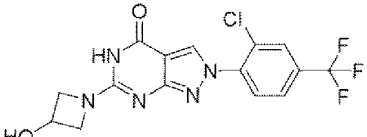
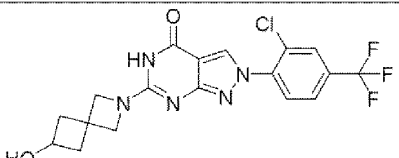
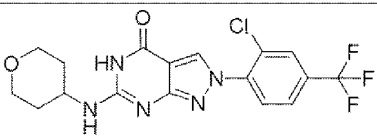
129		
130		ラセミ体
131		
132		
133		
134		
135		
136		
137		

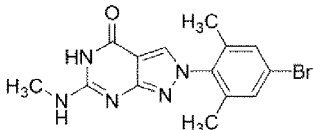
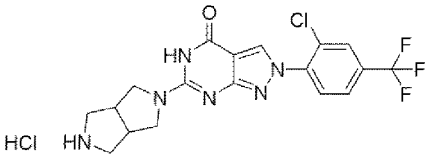
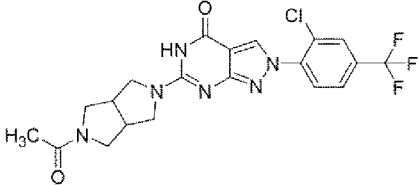
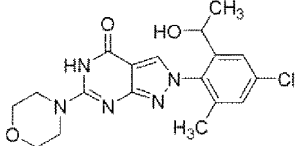
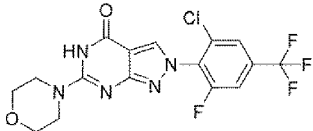
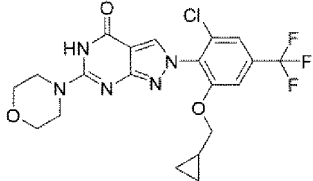
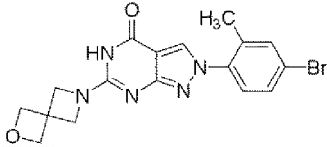
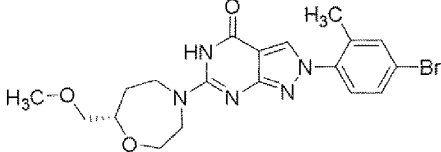
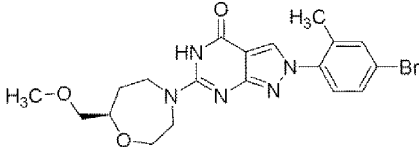
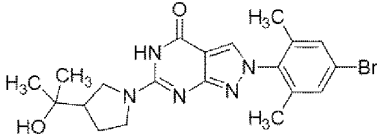
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		

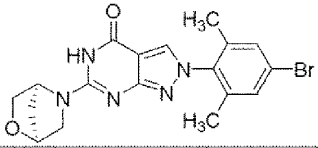
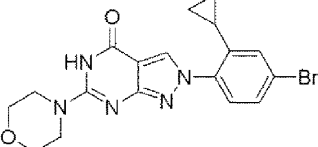
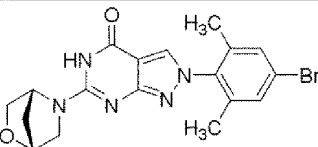
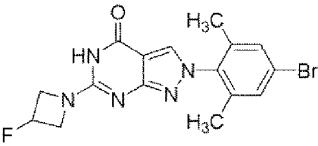
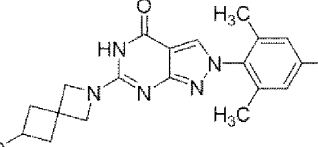
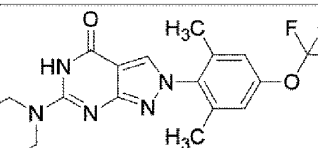
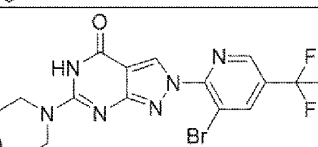
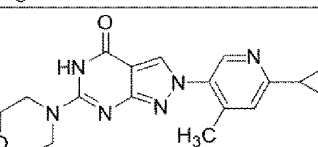
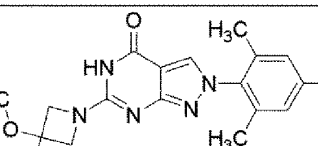
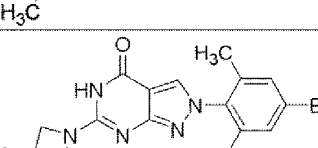
147		
148		
149		
150		ラセミ体
151		
152		
153		
154		
155		

156		
157		
158		
159		ラセミ体
160		
161		
162		ラセミ体
163		
164		

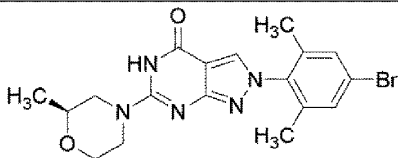
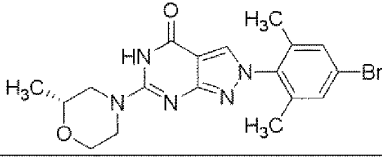
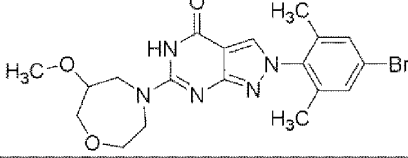
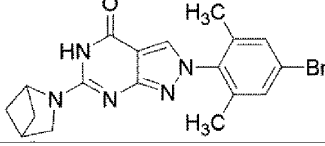
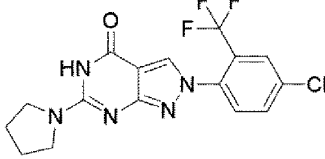
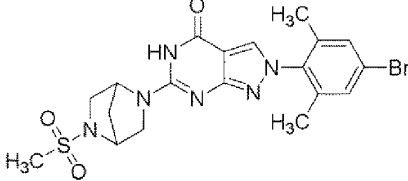
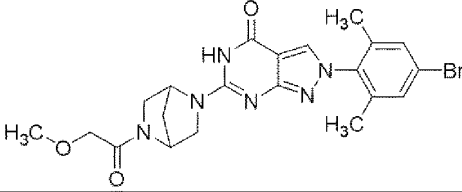
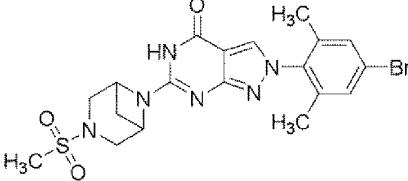
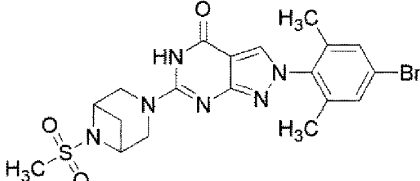
165		
166		
167		
168		
169		
170		
171		
172		
173		
174		

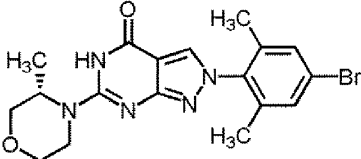
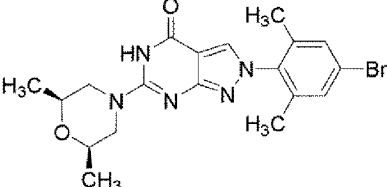
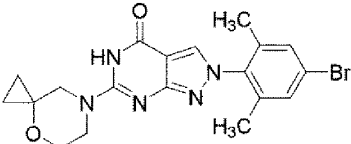
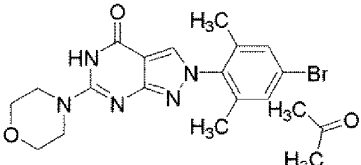
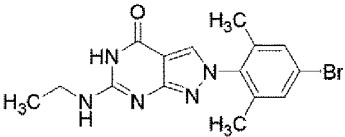
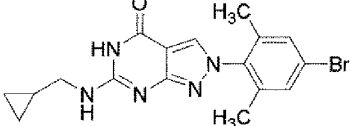
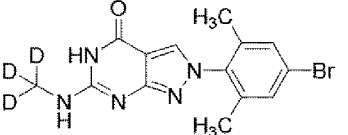
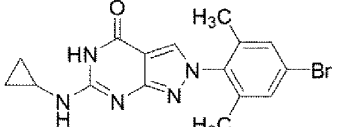
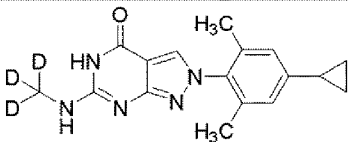
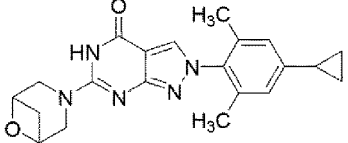
175		
176		
177		
178		ラセミ体
179		シス体
180		
181		
182		
183		
184		

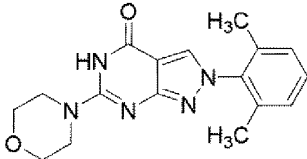
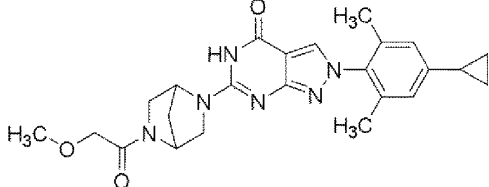
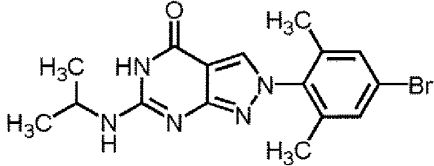
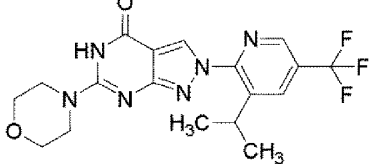
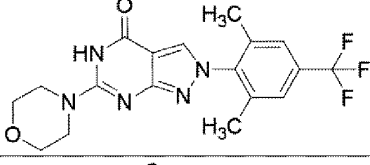
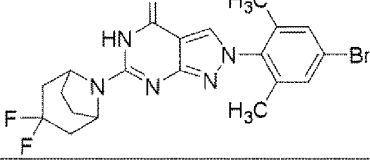
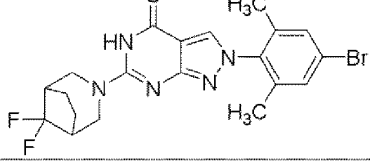
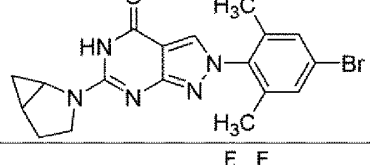
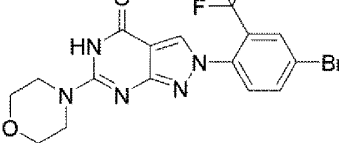
185		
186		シス体
187		シス体
188		ラセミ体
189		
190		
191		
192		光学活性体 (S)
193		光学活性体 (R)
194		ラセミ体

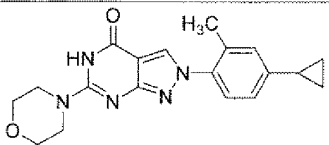
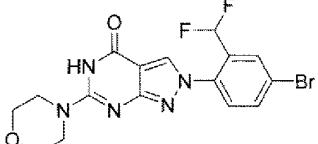
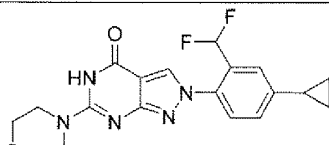
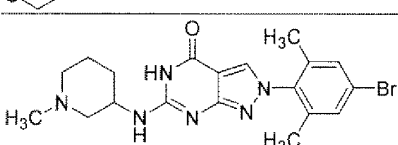
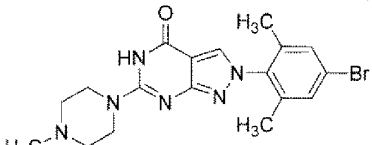
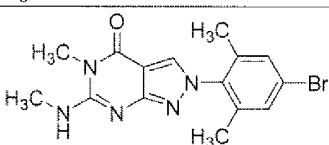
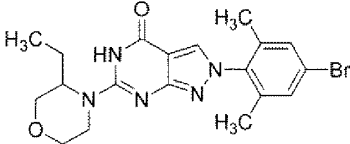
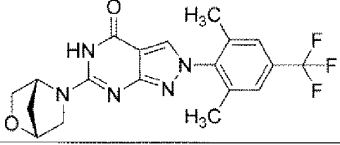
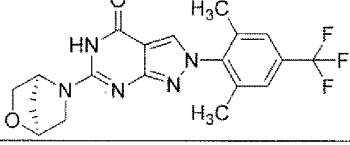
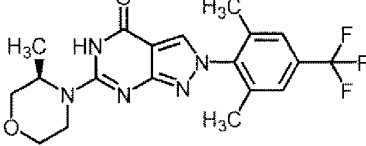
195		光学活性体 (1 S, 4 S)
196		
197		光学活性体 (1 R, 4 R)
198		
199		
200		
201		
202		
203		
204		

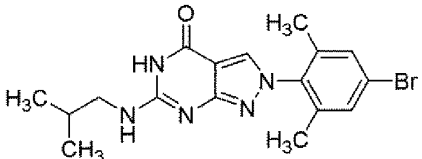
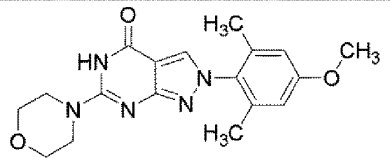
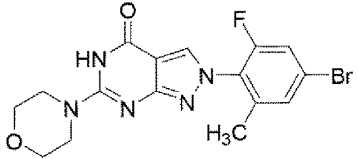
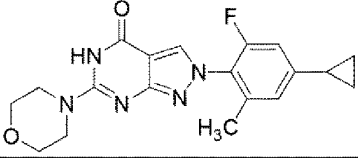
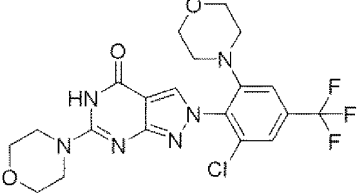
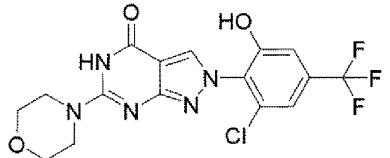
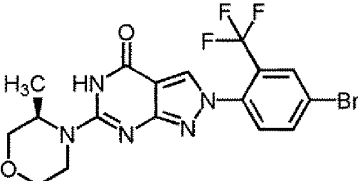
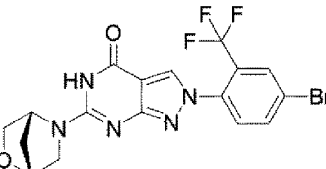
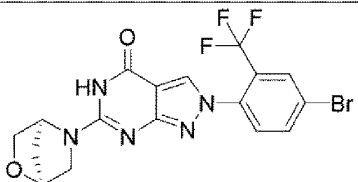
205		
206		
207		光学活性体 (1 S, 4 S)
208		
209		光学活性体 (1 R, 4 R)
210		
211		
212		
213		光学活性体 (R)

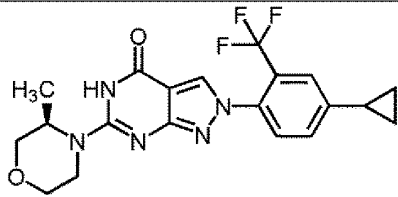
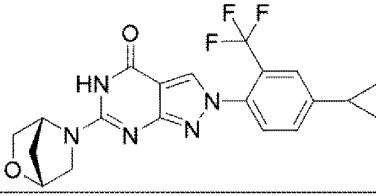
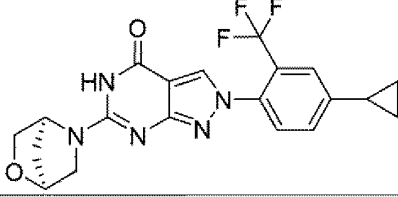
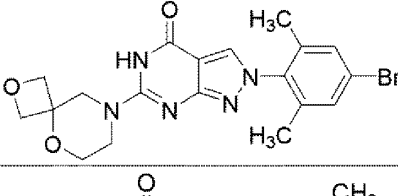
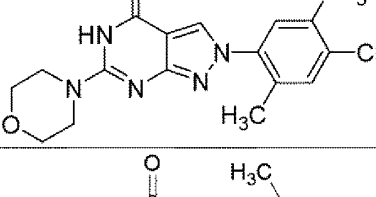
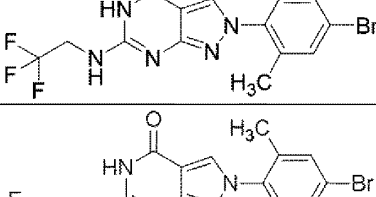
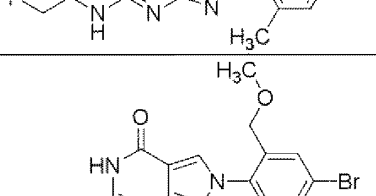
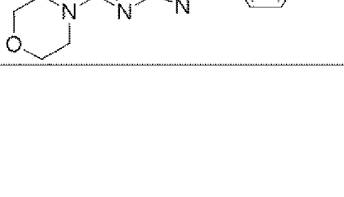
214		光学活性体 (S)
215		光学活性体 (R)
216		ラセミ体
217		ラセミ体
218		
219		ラセミ体
220		ラセミ体
221		
222		

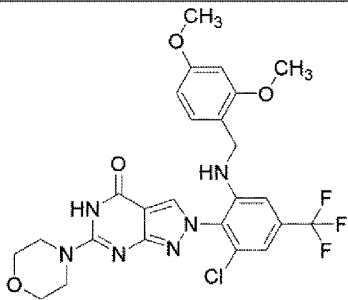
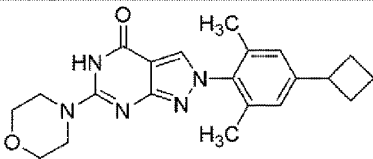
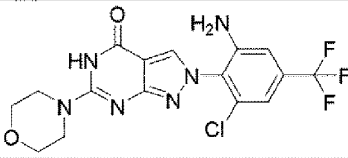
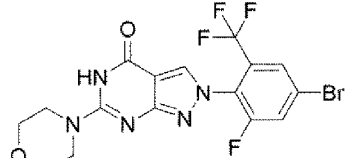
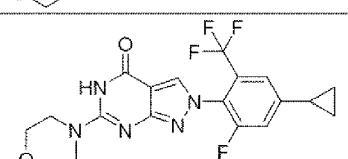
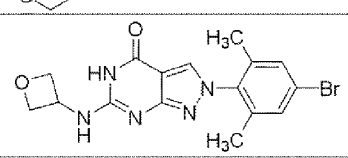
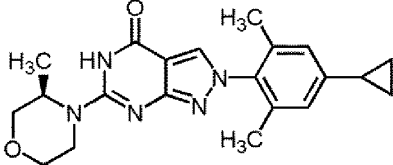
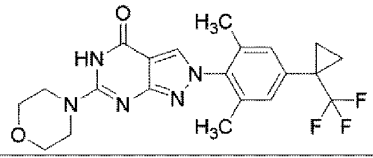
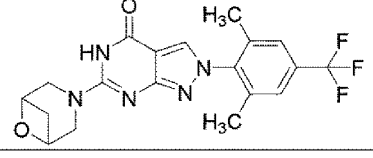
223		光学活性体 (S)
224		シス体
225		
226		
227		
228		
229		
230		
231		
232		

233		
234		ラセミ体
235		
236		
237		
238		
239		
240		ラセミ体
241		

242		
243		
244		
245		ラセミ体
246		
247		
248		ラセミ体
249		光学活性体 (1 R, 4 R)
250		光学活性体 (1 S, 4 S)
251		光学活性体 (R)

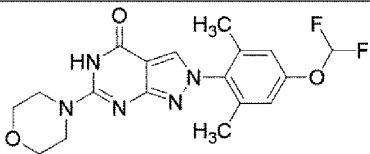
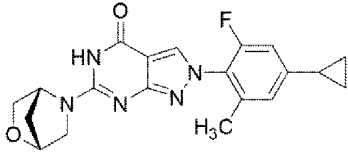
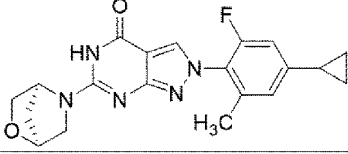
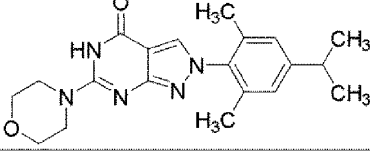
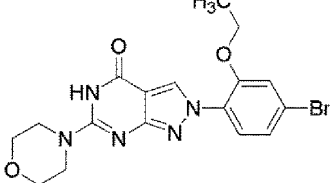
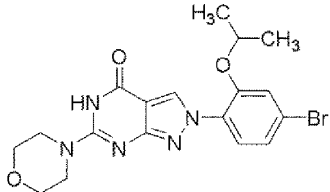
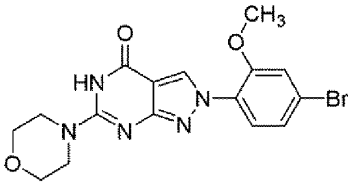
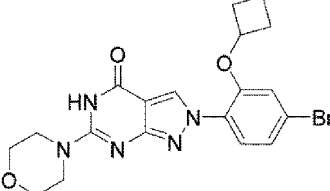
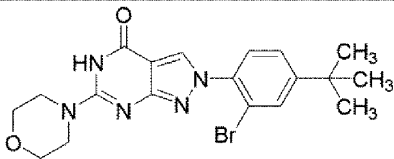
252		
253		
254		
255		
256		
257		
258		光学活性体 (R)
259		光学活性体 (1 R , 4 R)
260		光学活性体 (1 S , 4 S)

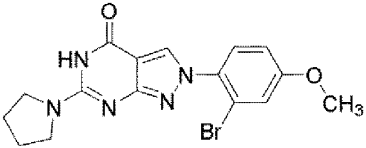
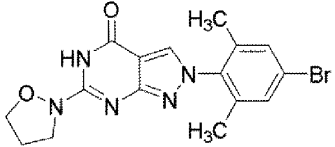
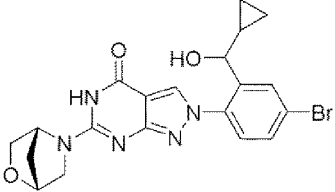
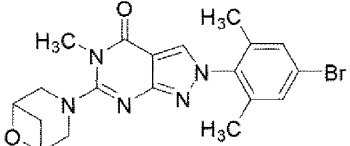
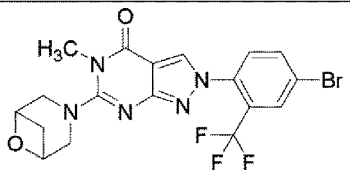
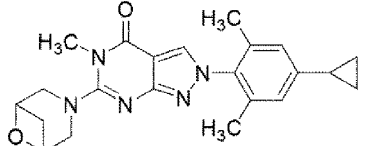
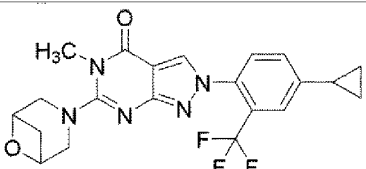
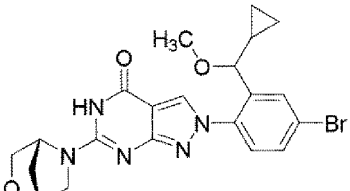
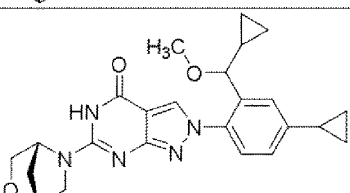
261		光学活性体 (R)
262		光学活性体 (1R, 4R)
263		光学活性体 (1S, 4S)
264		
265		
266		
267		
268		

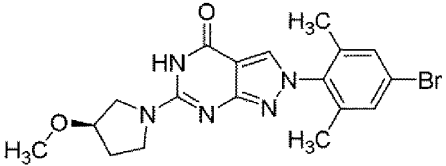
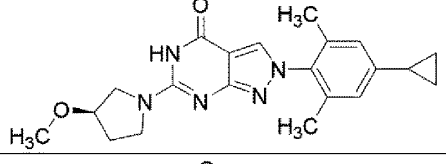
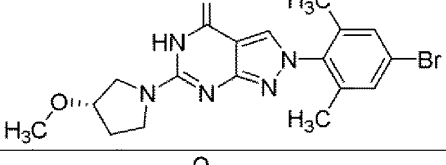
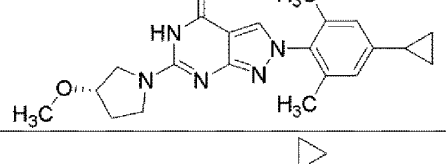
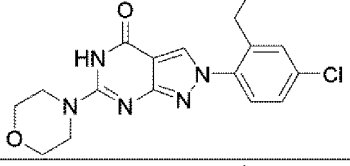
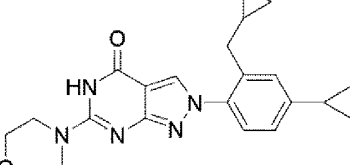
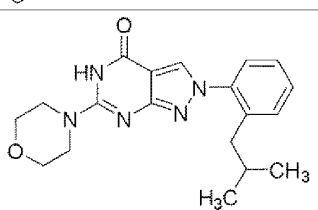
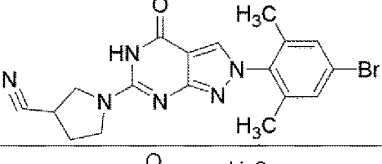
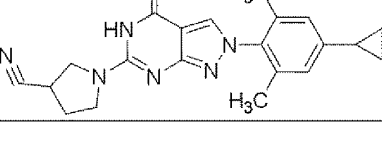
269		
270		
271		
272		
273		
274		
275		光学活性体 (R)
276		
277		

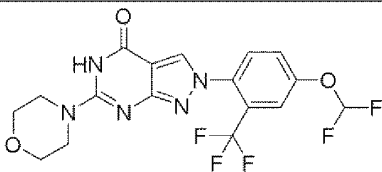
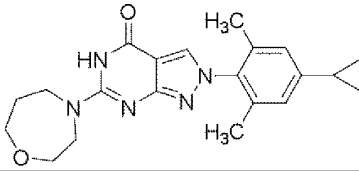
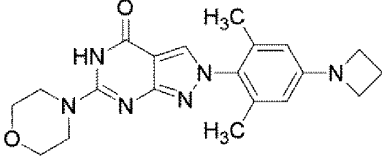
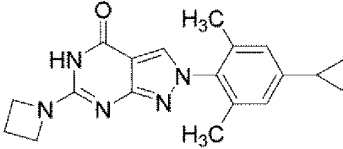
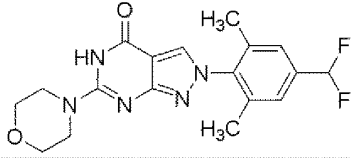
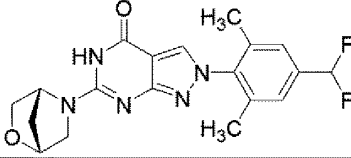
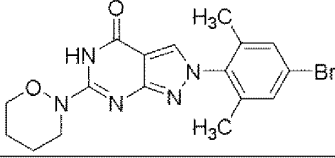
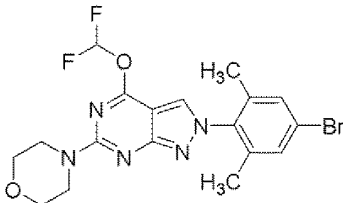
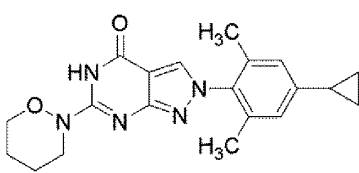
278		
279		ラセミ体
280		
281		
282		
283		
284		光学活性体 (R)
285		光学活性体 (S)
286		
287		光学活性体 (1R, 4R)

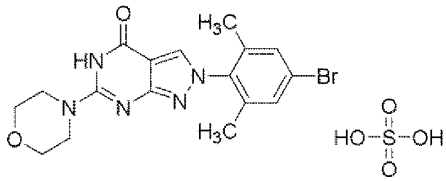
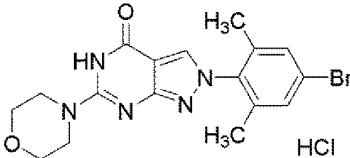
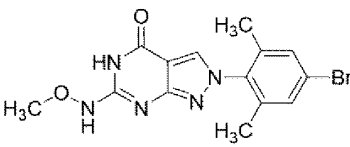
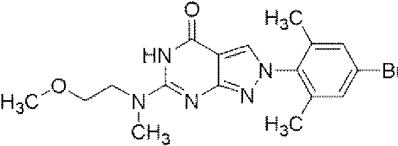
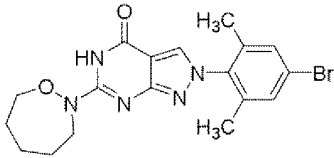
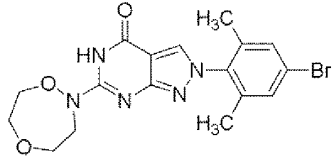
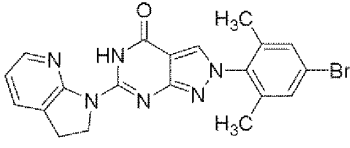
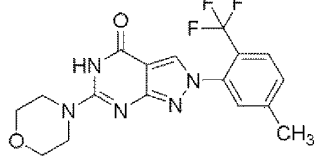
288		光学活性体 (1 S , 4 S)
289		ラセミ体
290		光学活性体 (R)
291		
292		
293		
294		ラセミ体
295		
296		
297		

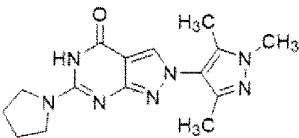
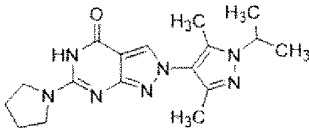
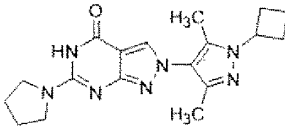
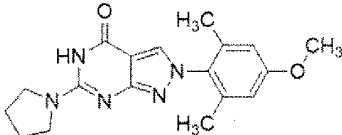
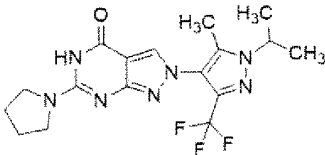
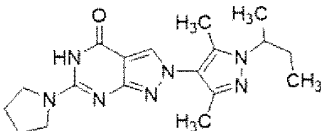
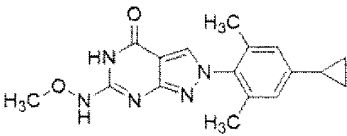
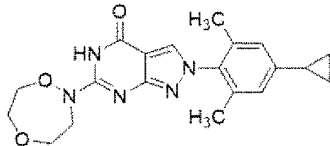
298		
299		光学活性体 (1 R, 4 R)
300		光学活性体 (1 S, 4 S)
301		
302		
303		
304		
305		
306		

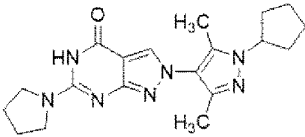
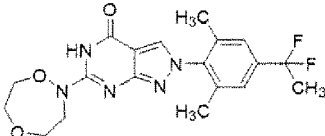
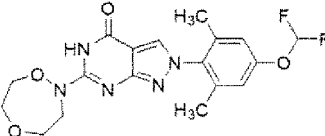
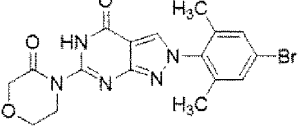
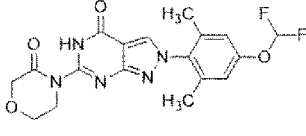
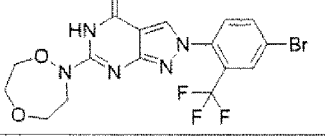
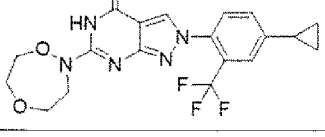
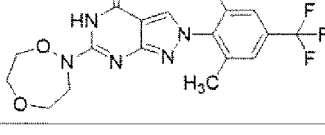
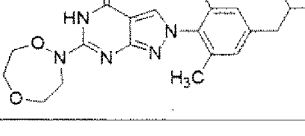
307		
308		
309		ジアステレオマー 混合物
310		
311		
312		
313		
314		ジアステレオマー 混合物
315		ジアステレオマー 混合物

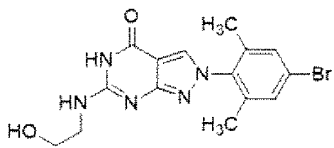
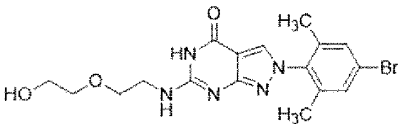
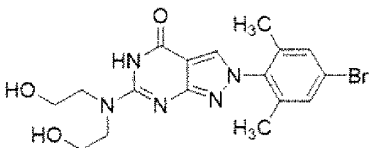
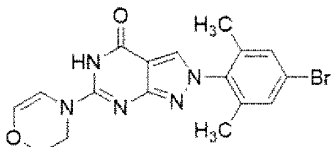
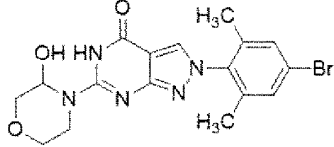
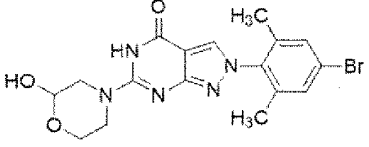
316		光学活性体 (R)
317		光学活性体 (R)
318		光学活性体 (S)
319		光学活性体 (S)
320		
321		
322		
323		ラセミ体
324		ラセミ体

325		
326		
327		
328		
329		
330		光学活性体 (1 R, 4 R)
331		
332		
333		

334		
335		
336		
337		
338		
339		
340		
341		

342		
343		
344		
345		
346		
347		ラセミ体
348		
349		

350		
351		
352		
353		
354		
355		
356		
357		
358		

359		
360		
361		
362		
363		ラセミ体
364		ラセミ体

[0126]

[表2]

ExampleNo.	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)
1	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 11.20 (1H, br s), 8.90 (1H, s), 7.75–7.70 (2H, m), 7.59–7.58 (2H, m), 3.59–3.56 (4H, m), 1.98–1.95 (4H, m).	316
2	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.56 (1H, br s), 9.03 (1H, s), 7.94–7.92 (2H, m), 7.52–7.48 (2H, m), 7.34–7.32 (1H, m), 3.48–3.47 (4H, m), 1.91–1.88 (4H, m).	282
3	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.53 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.41–7.32 (4H, m), 3.47–3.46 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.90–1.87 (4H, m).	296
4	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.66 (1H, br s), 8.62 (1H, s), 7.71–7.62 (2H, m), 7.53–7.51 (2H, m), 3.05 (6H, s).	290
5	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.94 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 7.42–7.32 (4H, m), 3.66–3.64 (4H, m), 3.54–3.52 (4H, m), 2.22 (3H, s).	312
6	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.58 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.48–3.46 (4H, m), 2.35 (3H, s), 1.91–1.87 (4H, m).	364
7	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.72 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 7.42–7.35 (4H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.91 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.74 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.07 (3H, s), 2.24 (3H, s).	376
8	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.58 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.86 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.47–3.46 (4H, m), 1.89–1.88 (4H, m).	350
9	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.61 (1H, br s), 8.61 (1H, s), 7.83–7.79 (1H, m), 7.60–7.58 (3H, m), 3.48–3.46 (4H, m), 1.91–1.87 (4H, m).	366
10	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.62 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 7.64–7.61 (1H, m), 7.39–7.37 (2H, m), 3.48–3.46 (4H, m), 1.91–1.87 (4H, m).	318
11	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.52 (1H, br s), 8.38 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.1, 6.9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.47–3.46 (4H, m), 1.97 (6H, s), 1.90–1.87 (4H, m).	310
12	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10.85 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 7.42–7.32 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 13.2 Hz), 3.73 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.55–2.52 (2H, m), 2.22 (3H, s).	332
13	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.53 (1H, s), 7.41–7.36 (4H, m), 4.03 (3H, s), 3.57–3.54 (4H, m), 2.21 (3H, s), 1.93–1.91 (4H, m).	310
14	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.62 (1H, s), 7.39–7.35 (4H, m), 3.47–3.45 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.88–1.84 (4H, m).	310

15	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.72 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.42–7.27 (4H, m), 3.68–3.61 (4H, m), 2.33 (3H, s), 1.73–1.66 (6H, m).	310
16	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.82 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.41–7.26 (4H, m), 4.24 (4H, t, J = 7.6 Hz), 2.43 (2H, tt, J = 7.6, 7.6 Hz).	282
17	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.17 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.42–7.27 (4H, m), 4.37–4.28 (1H, m), 4.05–3.97 (2H, m), 3.83–3.74 (2H, m), 3.66–3.57 (1H, m), 3.46–3.37 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.39 (3H, d, J = 6.7 Hz).	326
18	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.64 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.43–7.27 (4H, m), 3.52 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.18 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.77–1.64 (2H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz).	298
19	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.58 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.42–7.28 (5H, m), 3.34–3.24 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.61–1.48 (2H, m), 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz).	284
20	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.62 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.43–7.27 (4H, m), 3.21 (6H, s), 2.33 (3H, s).	270
21	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.68 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.42–7.27 (4H, m), 4.66–4.60 (1H, m), 3.84–3.67 (4H, m), 2.52–2.42 (1H, m), 2.18–2.10 (2H, m).	312
22	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.24 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.44–7.26 (4H, m), 3.69 (4H, t, J = 6.0 Hz), 2.33 (3H, s), 1.93–1.79 (4H, m), 1.67–1.52 (4H, m).	324
23	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.23 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.43–7.27 (4H, m), 5.00–4.89 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.7 Hz).	298
24	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.73 (1H, br s), 8.12 (1H, s), 7.45–7.28 (6H, m), 7.24–7.07 (3H, m), 2.24 (3H, s). (–NH)	318
25	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.98 (1H, br s), 8.61 (1H, s), 7.96–7.95 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J = 7.7, 6.6 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.65–3.64 (4H, m), 3.54–3.53 (4H, m).	366
26	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.79 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 7.43–7.35 (4H, m), 3.82 (1H, dd, J = 10.8, 7.1 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 10.8, 5.6 Hz), 3.62–3.55 (3H, m), 2.37–2.29 (2H, m), 2.24 (3H, s).	321

27	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.65 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 7.44–7.33 (8H, m), 7.28–7.23 (1H, m), 4.01–4.00 (1H, m), 3.77–3.75 (1H, m), 3.56–3.48 (3H, m), 2.33–2.32 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.07–2.02 (1H, m).	372
28	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.43 (1H, br s), 8.08 (1H, s), 7.42–7.27 (4H, m), 4.23–4.16 (1H, m), 3.81–3.64 (4H, m), 3.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.33 (3H, s), 2.27–2.05 (2H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz).	340
29	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.76 (1H, br s), 8.86 (1H, s), 8.13–8.11 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.57–7.53 (1H, m), 7.22–7.20 (1H, m), 3.78–3.59 (4H, m), 2.00–1.95 (4H, m).	307
30	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.60 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 7.71 (2H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.9, 7.3 Hz), 3.48–3.46 (4H, m), 1.90–1.87 (4H, m).	350
31	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.53 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 7.52–7.46 (2H, m), 7.34–7.31 (2H, m), 3.47–3.46 (4H, m), 2.92–2.85 (1H, m), 1.90–1.87 (4H, m), 1.11 (6H, d, J = 6.9 Hz).	324
32	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.59 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 7.74–7.69 (2H, m), 7.43–7.40 (1H, m), 3.47–3.46 (4H, m), 1.90–1.87 (4H, m).	334
33	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.43 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.41–7.27 (4H, m), 4.44–4.30 (3H, m), 4.15–4.10 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.33 (3H, s).	312
34	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 11.07 (1H, br s), 8.16 (1H, s), 7.42–7.28 (4H, m), 4.63 (4H, t, J = 11.9 Hz), 2.34 (3H, s).	318
35	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.62 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.43–7.28 (5H, m), 3.17–3.11 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.89–1.75 (1H, m), 0.85 (6H, d, J = 6.7 Hz).	298
36	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.80 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.48–7.29 (5H, m), 2.94 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.33 (3H, s).	256
37	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.53 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.42–7.26 (4H, m), 3.85–3.69 (3H, m), 3.52 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.32 (3H, s), 2.18–1.97 (3H, m), 1.51 (3H, s).	326
38	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.04 (1H, s), 7.67 (1H, br s), 7.40–7.27 (9H, m), 4.78–4.68 (1H, m), 4.14–4.05 (1H, m), 4.05–3.96 (1H, m), 3.38–3.30 (1H, m), 3.18–3.11 (1H, m), 2.49–2.38 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.23–2.12 (1H, m).	372

39	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.07 (1H, s), 7.66 (1H, br s), 7.42–7.27 (4H, m), 4.02 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.32 (3H, s), 2.20 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.65 (6H, s).	310
40	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.54 (1H, br s), 8.95 (1H, s), 7.81–7.79 (2H, m), 7.31–7.29 (2H, m), 3.48–3.46 (4H, m), 2.33 (3H, s), 1.91–1.87 (4H, m).	296
41	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.45 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 7.41–7.32 (4H, m), 4.29–4.27 (1H, m), 3.55–3.41 (4H, m), 3.29 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.94–1.89 (4H, m).	340
42	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.46 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 7.43–7.33 (4H, m), 4.30–4.29 (1H, m), 3.63–3.38 (4H, m), 3.31 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.98–1.86 (4H, m).	340
43	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.55 (1H, br s), 8.98 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.48–3.46 (4H, m), 2.37 (3H, s), 1.90–1.88 (4H, m).	296
44	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.42 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.38–7.33 (4H, m), 6.98 (1H, s), 2.83 (4H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (4H, t, J = 6.8 Hz), 2.20 (3H, s), 1.99–1.97 (4H, m).	398
45	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.51 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.47–3.45 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.90–1.87 (4H, m).	310
46	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.52 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 7.27–7.18 (3H, m), 3.47–3.46 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.91–1.87 (4H, m).	310
47	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.52 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 7.31–7.30 (1H, m), 7.23–7.20 (2H, m), 3.47–3.45 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.90–1.87 (4H, m).	310
48	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.58 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.1, 6.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.13–4.12 (1H, m), 3.56–3.46 (6H, m), 2.01–1.98 (8H, m), 1.10 (3H, t, J = 6.9 Hz).	354
49	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.67 (1H, br s), 9.20 (1H, s), 8.17 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.2 Hz), 3.51–3.49 (4H, m), 1.92–1.90 (4H, m).	350

50	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.97 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.1, 6.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.24-4.21 (3H, m), 3.87-3.85 (2H, m), 3.22 (3H, s), 1.96 (6H, s).	326
51	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.03 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J = 8.1, 7.2 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.55-4.52 (1H, m), 4.28 (2H, dd, J = 10.1, 5.9 Hz), 4.14 (2H, q, J = 9.3 Hz), 3.91 (2H, dd, J = 9.9, 3.5 Hz), 1.96 (6H, s).	394
52	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.51 (1H, br s), 8.92 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.28 (3H, s), 2.24 (3H, br s), 1.89 (4H, s).	310
53	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.17 (1H, br s), 8.46 (1H, s), 7.33-7.31 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.30 (2H, t, J = 9.0 Hz), 4.05-3.99 (2H, m), 3.66-3.64 (1H, m), 1.96 (6H, s).	364
54	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.77 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.27 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12-4.07 (1H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.74-3.66 (3H, m), 3.36 (3H, s), 2.26-2.18 (1H, m), 2.17-2.03 (1H, m), 2.08 (6H, s).	340
55	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.17 (1H, br s), 7.15-7.06 (3H, m), 3.62-3.56 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.05-2.01 (4H, m).	324
56	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.51 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.30-7.25 (1H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 4.12-4.07 (1H, m), 3.85-3.79 (1H, m), 3.71-3.64 (3H, m), 3.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.27-2.18 (1H, m), 2.17-2.05 (1H, m).	340
57	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.36 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.29-7.25 (1H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 4.21-4.15 (1H, m), 3.79-3.73 (1H, m), 3.71-3.65 (3H, m), 3.52 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.38 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.26-2.16 (1H, m), 2.17-2.06 (1H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz).	354
58	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.86 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.28-7.25 (1H, m), 7.16-7.13 (1H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 3.85-3.80 (4H, m), 3.74-3.68 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.27 (3H, s).	326

59	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.80 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.27–7.24 (1H, m), 7.16–7.11 (1H, m), 7.11–7.06 (1H, m), 4.45–4.38 (2H, m), 4.36–4.30 (1H, m), 4.16–4.10 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.28 (3H, s).	326
60	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 11.23 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.58 (1H, br s), 7.32–7.28 (1H, m), 7.16–7.07 (2H, m), 3.58–3.47 (4H, m), 3.33 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.26 (3H, s).	314
61	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.81 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.51–7.27 (5H, m), 3.38–3.29 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.56–1.44 (2H, m), 1.33–1.21 (2H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.3 Hz).	298
62	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.56 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.68–7.65 (1H, m), 7.58–7.53 (1H, m), 7.42–7.37 (1H, m), 3.52–3.44 (4H, m), 2.25 (3H, s), 1.94–1.87 (4H, m).	374
63	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.50 (1H, br s), 8.34 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.47–3.45 (4H, m), 2.29 (3H, s), 1.92 (6H, s), 1.90–1.87 (4H, m).	324
64	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.54 (1H, br s), 8.95 (1H, s), 7.56 (2H, s), 6.97 (1H, s), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.33 (6H, s), 1.91–1.88 (4H, m).	310
65	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.49 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.11 (1H, q, J = 4.5 Hz), 2.82 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.34 (3H, s), 2.19 (3H, s).	270
66	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 12.29 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.18 (3H, s).	312
67	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.23 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.35–7.27 (3H, m), 6.21–6.15 (1H, m), 3.65–3.55 (4H, m), 2.45–2.38 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.27–2.19 (2H, m), 2.09–2.02 (4H, m), 1.84–1.75 (2H, m), 1.71–1.64 (2H, m).	376
68	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.29 (1H, s), 8.03–7.91 (4H, m), 7.64–7.48 (4H, m), 3.66–3.58 (4H, m), 2.12–2.04 (4H, m).	332
69	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.19 (1H, br s), 8.09 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.85–3.80 (4H, m), 3.74–3.68 (4H, m), 2.31 (3H, s).	390

70	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.44 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 9.0, 1.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.13–4.06 (1H, m), 3.86–3.78 (1H, m), 3.72–3.63 (3H, m), 3.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.28–2.20 (1H, m), 2.17–2.05 (1H, m).	404
71	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.27 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.67–7.56 (3H, m), 3.65–3.58 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.11–2.04 (4H, m).	321
72	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.35 (1H, br s), 8.07 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.25–4.03 (3H, m), 3.80–3.69 (2H, m), 3.55–3.46 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.28–3.19 (1H, m), 3.06–2.98 (1H, m), 2.31 (3H, s).	434
73	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.97 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.53–7.50 (1H, m), 7.47–7.43 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.86–3.77 (4H, m), 3.76–3.59 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.16 (3H, s).	431
74	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.46 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.39–7.33 (5H, m), 7.27–7.26 (1H, m), 6.74 (1H, s), 4.53 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.25 (3H, s).	412
75	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.83 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.41–7.39 (3H, m), 7.35–7.32 (2H, m), 4.88 (4H, s), 2.27 (3H, s).	422
76	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.95 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.63 (4H, t, J = 12.0 Hz), 2.33 (3H, s).	396
77	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.64 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 8.51 (1H, dd, J = 2.3, 0.5 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 2.3, 0.7 Hz), 3.48–3.46 (4H, m), 2.48 (3H, s), 1.90–1.88 (4H, m).	375
78	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.05 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.10 (2H, s), 3.77 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.29–3.28 (2H, m), 2.24 (3H, s).	405
79	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.19 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.05–4.02 (4H, m), 3.24–3.22 (4H, m), 2.24 (3H, s).	440

80	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.49 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.94 (1H, q, J = 4.6 Hz), 3.32 (3H, s), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 2.33 (3H, s), 2.17 (3H, s).	284
81	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.54 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.49 (1H, s), 5.16-5.16 (1H, m), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.26 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.91-1.87 (4H, m).	336
82	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.53 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.47 (4H, t, J = 6.4 Hz), 2.18 (3H, s), 1.98-1.96 (1H, m), 1.91-1.89 (4H, m), 1.01-0.96 (2H, m), 0.73-0.72 (2H, m).	336
83	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.52 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 3.46 (4H, t, J = 6.6 Hz), 2.96-2.89 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz).	338
84	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.78 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.35-2.34 (7H, m), 2.18 (6H, d, J = 6.0 Hz).	339
85	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.11 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.30-4.22 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.16 (3H, s).	382
86	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.62 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.47-3.46 (4H, m), 1.90-1.87 (4H, m).	384
87	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.57 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 7.51-7.50 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 3.47-3.45 (4H, m), 2.38 (3H, s), 1.90-1.87 (4H, m).	330
88	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.15 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.90-3.85 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.32-3.26 (4H, m), 2.30 (3H, s).	404
89	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.89 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.08 (3H, s), 3.96-3.91 (4H, m), 3.81-3.76 (4H, m), 2.30 (3H, s).	404

90	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.82 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.86–3.50 (5H, m), 2.39–2.16 (2H, m), 2.25 (3H, s).	399
91	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.79 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 7.53–7.51 (1H, m), 7.48–7.44 (1H, m), 7.30–7.25 (1H, m), 3.90–3.84 (4H, m), 3.40–3.35 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.32 (3H, s).	467
92	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 10.82 (1H, s), 7.99 (1H, s), 6.97 (2H, s), 4.62 (4H, t, J = 12.0 Hz), 2.35 (3H, s), 2.04 (6H, s).	346
93	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.52 (1H, s), 7.92 (1H, s), 6.95 (2H, s), 4.11–4.06 (1H, m), 3.86–3.80 (1H, m), 3.72–3.64 (3H, m), 3.36 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.27–2.18 (1H, m), 2.16–2.04 (1H, m), 2.04 (6H, s).	354
94	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.94 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 1.96 (6H, s).	404
95	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.55 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 3.47–3.45 (4H, m), 2.24 (3H, s), 1.90–1.87 (4H, m).	330
96	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.92–10.90 (1H, br m), 8.42 (1H, s), 7.03 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.52 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.30 (3H, s), 1.92 (6H, s).	340
97	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.64 (1H, br s), 8.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.88 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 11.4, 2.2 Hz), 7.48–7.45 (1H, m), 3.48–3.46 (4H, m), 1.91–1.88 (4H, m).	334
98	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.02 (1H, br s), 8.84 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.08 (1H, s), 3.66–3.65 (4H, m), 3.56–3.55 (4H, m), 2.46 (3H, s).	381
99	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.46 (1H, br s), 8.84 (2H, s), 8.08 (1H, s), 4.49 (4H, t, J = 12.5 Hz), 2.46 (3H, s).	387
100	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.64 (1H, br s), 8.36 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.76–3.71 (6H, m), 3.64–3.63 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.93 (6H, s), 1.88–1.84 (2H, m).	354
101	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.25 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 6.96 (2H, s), 3.73–3.65 (4H, m), 3.61–3.54 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.03 (6H, s), 1.48 (9H, s).	439

102	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.12 (1H, br s), 9.13 (2H, br s), 8.48 (1H, s), 7.05 (2H, s), 3.82–3.76 (4H, m), 3.22–3.14 (4H, m).	339(-HCl)
103	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.95 (1H, s), 7.95 (1H, s), 6.97 (2H, s), 3.89–3.82 (4H, m), 3.48–3.42 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.32–2.23 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.23–1.16 (2H, m), 1.05–0.97 (2H, m).	443
104	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.98 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.49 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.49 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.70–3.63 (4H, m), 3.58–3.53 (4H, m).	406
105	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.45 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.04 (2H, s), 4.71 (1H, d, J = 4.5 Hz), 3.98–3.94 (2H, m), 3.74–3.67 (1H, m), 3.23–3.16 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.94 (6H, s), 1.82–1.74 (2H, m), 1.41–1.36 (2H, m).	354
106	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.62 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.04 (2H, s), 3.91–3.86 (2H, m), 3.47–3.39 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.30–3.24 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.94 (6H, s), 1.89–1.87 (2H, m), 1.47–1.44 (2H, m).	368
107	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.38 (1H, s), 7.04 (2H, s), 4.85 (1H, s), 4.06–4.01 (1H, m), 3.86–3.81 (1H, m), 3.58–3.54 (1H, m), 3.19–3.12 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J = 12.7, 8.2 Hz), 2.31 (3H, s), 1.94 (6H, s), 1.85–1.73 (2H, m), 1.43–1.39 (2H, m).	354
108	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.86 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.04 (2H, s), 3.98 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.74–3.73 (1H, m), 3.31–3.25 (3H, m), 3.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.94–1.90 (7H, m), 1.78–1.72 (1H, m), 1.50–1.42 (2H, m).	368
109	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.48 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.66 (1H, dd, J = 10.5, 7.1 Hz), 3.61–3.56 (1H, m), 3.46–3.41 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J = 10.5, 7.7 Hz), 2.28–2.25 (4H, m), 2.06–2.01 (1H, m), 1.92 (6H, s), 1.55–1.50 (1H, m), 1.03 (3H, d, J = 6.7 Hz).	338
110	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.33 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.95 (1H, q, J = 4.5 Hz), 7.02 (2H, s), 3.67 (1H, dd, J = 10.8, 8.0 Hz), 3.61–3.58 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J = 10.6, 7.2 Hz), 3.46–3.43 (1H, m), 3.00–2.93 (1H, m), 2.59 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.29 (3H, s), 2.13–1.97 (2H, m), 1.92 (6H, s).	381

111	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.60 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.02 (2H, s), 4.27 (1H, dd, J = 10.1, 4.7 Hz), 3.63 (1H, dd, J = 11.1, 6.0 Hz), 3.56–3.51 (2H, m), 3.36 (1H, dd, J = 11.2, 3.6 Hz), 2.29 (3H, s), 2.10–2.06 (1H, m), 1.92 (6H, s), 1.86–1.83 (1H, m), 1.80 (3H, s).	381
112	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.73 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.02 (2H, s), 4.07–4.00 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J = 12.3, 4.9 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 12.3, 8.1 Hz), 3.68–3.65 (1H, m), 3.60–3.54 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.39–2.33 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.92 (6H, s).	402
113	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.32 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.73 (1H, dd, J = 10.4, 6.9 Hz), 3.67–3.65 (1H, m), 3.41–3.38 (1H, m), 3.21–3.19 (1H, m), 2.75–2.67 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.12–2.06 (1H, m), 1.92 (6H, s), 1.76–1.71 (1H, m).	367
114	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.67 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.92–3.90 (2H, m), 3.78–3.76 (2H, m), 2.68–2.66 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.92 (6H, s).	372
115	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.36 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.02 (2H, s), 4.46 (1H, t, J = 5.3 Hz), 4.31–4.26 (2H, m), 3.26 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.84 (2H, td, J = 12.7, 1.6 Hz), 2.30 (3H, s), 1.92 (6H, s), 1.68–1.60 (3H, m), 1.13 (2H, ddd, J = 24.1, 12.1, 3.4 Hz).	368
116	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.36 (1H, s), 7.02 (2H, s), 4.26–4.23 (1H, m), 4.14–4.11 (1H, m), 3.31–3.28 (1H, m), 2.91–2.88 (1H, m), 2.68–2.65 (1H, m), 2.50–2.47 (2H, m), 1.93 (6H, s), 1.75–1.72 (1H, m), 1.65–1.62 (2H, m), 1.46–1.43 (1H, m), 1.21–1.18 (1H, m).	368
117	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.60 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.81 (2H, dd, J = 8.7, 6.6 Hz), 3.64 (2H, dd, J = 11.1, 7.6 Hz), 3.53 (2H, dd, J = 8.9, 3.6 Hz), 3.47 (2H, dd, J = 11.2, 3.1 Hz), 3.00–2.92 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.92 (6H, s).	366
118	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.82 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.02 (2H, s), 4.32 (4H, s), 3.49 (4H, t, J = 5.5 Hz), 2.29 (3H, s), 1.92 (6H, s), 1.81 (4H, t, J = 5.4 Hz).	380
119	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.56 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.44 (2H, d, J = 1.2 Hz), 4.29 (1H, s), 3.46 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.25 (3H, s), 1.90–1.87 (4H, m).	320

120	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.51 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 3.46 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.63 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.19 (3H, s), 1.90–1.87 (4H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz).	324
121	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.02 (1H, br s), 8.80 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.66–3.65 (4H, m), 3.56–3.55 (4H, m), 2.58 (3H, s).	381
122	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.04 (1H, br s), 8.88 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.38 (1H, s), 3.65–3.64 (4H, m), 3.58–3.57 (4H, m), 2.60 (3H, s).	381
123	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.49 (1H, br s), 8.89 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.38 (1H, s), 4.49 (4H, t, J = 12.5 Hz), 2.60 (3H, s).	387
124	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.93 (1H, s), 8.42 (1H, s), 6.93 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.9 Hz), 1.98–1.89 (7H, m), 0.98–0.96 (2H, m), 0.77–0.70 (2H, m).	366
125	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.06 (1H, s), 8.44 (1H, s), 6.93 (2H, s), 3.69 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.20 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.92 (3H, s), 1.98–1.88 (7H, m), 1.00–0.95 (2H, m), 0.73–0.71 (2H, m).	443
126	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 7.77 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.56 (8H, s), 2.31 (3H, s), 2.19 (3H, s).	326
127	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.63 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 3.49–3.47 (4H, m), 1.91–1.89 (4H, m).	350
128	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.00 (1H, br s), 8.61 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.65–3.64 (4H, m), 3.55–3.53 (4H, m).	400
129	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.76 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.78–3.74 (4H, m), 3.71–3.70 (2H, m), 3.64–3.62 (2H, m), 1.87–1.86 (2H, m).	414
130	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.98 (1H, s), 8.62 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.41 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.89–4.80 (1H, m), 3.70–3.63 (4H, m), 3.59–3.52 (4H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.5 Hz).	420

131	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.00 (1H, s), 8.88 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.68–3.63 (4H, m), 3.59–3.53 (4H, m), 2.18 (3H, s).	418
132	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.72 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.70 (1H, t, J = 7.3 Hz), 3.76 (2H, q, J = 6.2 Hz), 3.65 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.55 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.47 (1H, t, J = 5.7 Hz), 3.33–3.26 (2H, m), 1.82 (1H, t, J = 13.8 Hz), 1.73 (1H, t, J = 13.4 Hz), 1.29 (4H, s), 1.20 (5H, s).	513
133	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.92 (2H, s), 8.63 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.90 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.72–3.71 (2H, m), 3.29–3.25 (2H, m), 3.20–3.18 (2H, m), 2.06–2.00 (2H, m).	413
134	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.78 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 9.0, 5.2 Hz), 3.82 (1H, t, J = 5.6 Hz), 3.71–3.70 (3H, m), 3.62 (2H, td, J = 11.0, 5.7 Hz), 3.46 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.40 (1H, t, J = 5.6 Hz), 2.00 (1.5H, s), 1.94 (1.5H, s), 1.88–1.86 (1H, m), 1.75–1.69 (1H, m).	455
135	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.81 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.83 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.77 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.44 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.32–3.29 (2H, m), 2.89 (3H, s), 1.90–1.86 (2H, m).	491
136	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.55–5.49 (1H, m), 3.75–3.66 (8H, m), 2.23 (3H, s), 1.39 (6H, d, J = 6.2 Hz).	432
137	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.92 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.10–4.09 (7H, m), 3.31–3.30 (4H, m), 2.79 (3H, s), 2.30 (3H, s).	481
138	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.16 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.47–7.45 (1H, m), 7.28 (1H, s), 3.56 (3H, s), 3.44 (8H, s), 2.84 (3H, s), 2.29 (3H, s).	481

139	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.10 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.72-3.65 (4H, m), 3.31-3.25 (4H, m), 2.69-2.61 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.04-0.91 (4H, m).	493
140	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.03 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.87-3.47 (8H, m), 2.25 (3H, s), 2.06-1.98 (1H, m), 0.78-0.70 (4H, m).	457
141	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.02 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.13 (2H, s), 3.65-3.45 (8H, m), 3.30 (3H, s), 2.24 (3H, s).	461
142	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.70 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.82-3.69 (6H, m), 3.67-3.61 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.91-1.83 (2H, m).	404
143	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.94 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.61-7.53 (2H, m), 4.46 (2H, s), 3.70-3.64 (4H, m), 3.58-3.53 (4H, m), 3.27 (3H, s).	376
144	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.60 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, m), 7.60-7.52 (2H, m), 4.47 (2H, s), 3.52-3.45 (4H, m), 3.28 (3H, s), 1.94-1.87 (4H, m).	360
145	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.67 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.76-3.71 (6H, m), 3.64 (2H, t, J = 5.5 Hz), 1.97 (6H, s), 1.88-1.84 (2H, m).	418
146	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.97 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.03 (3H, s).	426
147	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.94 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.6 Hz), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.00-1.97 (4H, m), 1.02-1.00 (2H, m), 0.79-0.77 (2H, m).	386
148	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.95 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.22 (1H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.35 (3H, s), 1.99 (3H, s).	360

149	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.03 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.67 (1H, t, J = 4.6 Hz), 3.86-3.80 (4H, m), 3.71-3.64 (4H, m), 2.25 (3H, s).	467
150	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.97 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.42 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.38 (1H, t, J = 5.6 Hz), 3.69-3.62 (4H, m), 3.58-3.52 (4H, m), 0.99-0.87 (1H, m), 0.38-0.20 (3H, m), 0.03--0.06 (1H, m).	446
151	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.48 (1H, s), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.47-3.45 (4H, m), 2.67 (3H, s), 1.90-1.88 (4H, m).	364
152	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.06 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.14 (2H, s), 3.81-3.79 (2H, m), 3.33-3.30 (2H, m), 2.79-2.74 (1H, m), 2.24 (3H, s), 0.69-0.65 (4H, m).	443
153	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.61 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.7, 2.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.89 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.52 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.79-3.75 (6H, m), 3.68-3.67 (4H, m), 2.23 (3H, s).	434
154	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.65 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.63-4.62 (2H, m), 3.76-3.73 (6H, m), 3.68-3.67 (4H, m), 3.31 (3H, s), 2.23 (3H, s).	448
155	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.66 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.34 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.75-3.74 (4H, m), 3.67-3.66 (4H, m), 2.24 (3H, s), 1.33 (1H, s), 0.61-0.57 (2H, m), 0.41-0.40 (2H, m).	444
156	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.95 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.12 (2H, s), 3.95-3.93 (4H, m), 3.80-3.79 (4H, m), 2.30 (3H, s).	429
157	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.71 (1H, br s), 8.97 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.82 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.50-3.48 (4H, m), 1.91-1.89 (4H, m).	385

158	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.93 (1H, br s), 8.50 (1H, s), 7.49–7.42 (2H, m), 5.35 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.16 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.68–3.64 (4H, m), 3.57–3.52 (4H, m), 2.00 (3H, s).	376
159	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.83 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.96 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.79–3.72 (2H, m), 3.52 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.5 Hz), 2.25 (3H, s), 1.93–1.82 (2H, m).	402
160	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.02 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.5 Hz), 3.70–3.63 (4H, m), 3.59–3.54 (4H, m), 2.15 (3H, s).	374
161	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.42 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.65–7.63 (1H, m), 7.60–7.54 (2H, m), 4.51 (4H, t, J = 12.5 Hz), 4.45 (2H, s), 3.27 (3H, s).	382
162	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.26 (1H, br s), 8.01 (1H, s), 7.65–7.55 (1H, m), 7.28–7.26 (1H, m), 3.86–3.78 (4H, m), 3.72–3.63 (5H, m), 2.06 (3H, s), 1.17–1.06 (1H, m), 0.67–0.34 (4H, m). (–OH)	416
163	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.16 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.47–7.45 (1H, m), 7.28 (1H, s), 4.35 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.97–3.96 (2H, m), 3.88–3.86 (4H, m), 3.25–3.24 (4H, m), 2.84 (1H, t, J = 5.4 Hz), 2.31 (3H, s).	434
164	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.95 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 3.65–3.64 (4H, m), 3.54–3.52 (4H, m), 2.23 (3H, s).	346
165	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.70 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 3.76–3.71 (6H, m), 3.63–3.62 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.89–1.83 (2H, m).	360
166	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.94 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.35 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 1.96 (6H, s).	360
167	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.08–9.00 (1H, br m), 7.96 (1H, s), 7.49–7.47 (1H, m), 7.46–7.44 (1H, m), 3.85–3.80 (4H, m), 3.69–3.65 (4H, m), 1.94–1.86 (1H, m), 1.07–1.01 (2H, m), 0.79–0.73 (2H, m).	414

168	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.04 (1H, br s), 8.77 (1H, s), 8.16–8.14 (1H, m), 7.99–7.97 (1H, m), 3.70–3.63 (4H, m), 3.60–3.54 (4H, m), 2.13 (3H, s).	371
169	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.64 (1H, br s), 8.62 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.68 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.84 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.67 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.16–3.06 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.86 (1H, d, J = 9.0 Hz).	402
170	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.46 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.46–3.44 (4H, m), 2.30 (3H, s), 1.88–1.87 (4H, m).	398
171	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.50 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.4, 2.9 Hz), 3.79 (3H, s), 3.47–3.45 (4H, m), 2.16 (3H, s), 1.90–1.87 (4H, m).	326
172	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.22 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.27–7.26 (1H, m), 4.95 (2H, s), 3.92–3.91 (4H, m), 3.32–3.31 (4H, m), 2.30 (3H, s).	429
173	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.23 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.49–7.47 (1H, m), 7.26–7.24 (1H, m), 4.94 (2H, s), 3.49–3.47 (7H, m), 2.87 (3H, s), 2.29 (3H, s).	506
174	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.96 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.7 Hz), 1.97 (3H, s).	460
175	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.95 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.4 Hz), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.14–2.08 (1H, m), 1.06 (2H, dt, J = 11.9, 3.2 Hz), 0.83 (2H, dt, J = 8.4, 3.1 Hz).	420
176	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.93 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.69–3.64 (4H, m), 3.58–3.53 (4H, m).	400
177	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.97 (1H, br s), 8.56 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 3.69–3.63 (4H, m), 3.57–3.52 (4H, m), 2.22–2.13 (1H, m), 1.12–1.05 (2H, m), 0.88–0.83 (2H, m).	406

178	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.60 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.11–4.10 (1H, m), 3.53–3.51 (4H, m), 1.98–1.83 (4H, m).	414
179	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.59 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.74–3.70 (2H, m), 3.53–3.48 (2H, m), 3.43–3.36 (2H, m), 3.17–3.15 (2H, m), 2.97–2.93 (2H, m), 1.40 (9H, s).	525
180	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.97 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.47 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.14 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.72 (2H, dd, J = 9.0, 6.0 Hz), 3.41 (2H, q, J = 5.7 Hz), 2.73–2.70 (1H, m), 1.74 (2H, q, J = 6.7 Hz).	414
181	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.21 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.47–5.39 (1H, m), 4.43–4.38 (2H, m), 4.16–4.07 (2H, m).	388
182	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.01 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.71 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.50–4.48 (1H, m), 4.26 (2H, dd, J = 9.3, 6.4 Hz), 3.80 (2H, dd, J = 9.7, 4.5 Hz).	386
183	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.97 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.00 (4H, d, J = 15.0 Hz), 2.48–2.44 (2H, m), 2.02–1.97 (2H, m).	426
184	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.28 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.00–3.93 (1H, m), 3.86–3.84 (2H, m), 3.48–3.36 (3H, m), 1.94–1.91 (2H, m), 1.48–1.42 (2H, m).	414
185	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.54 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.48 (2H, s), 6.16–6.13 (1H, m), 2.80 (3H, d, J = 4.6 Hz), 1.96 (6H, s).	348
186	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 9.30–9.20 (2H, m), 8.66 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.68 (2H, dd, J = 11.0, 6.6 Hz), 3.59 (2H, dd, J = 11.8, 3.0 Hz), 3.43–3.37 (2H, m), 3.12–3.04 (4H, m).	425

187	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.68 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.74–3.69 (3H, m), 3.52 (1H, dd, J = 12.1, 7.3 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 11.3, 4.4 Hz), 3.36 (2H, dd, J = 11.0, 5.4 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 12.0, 4.4 Hz), 3.03–3.00 (1H, m), 2.96–2.89 (1H, m), 1.92 (3H, s).	467
188	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.97 (1H, s), 8.64–8.41 (1H, m), 7.53–7.49 (1H, m), 7.44–7.41 (1H, m), 5.44–5.22 (1H, m), 4.43–4.16 (1H, m), 3.69–3.63 (4H, m), 3.58–3.51 (4H, m), 1.96 (3H, s), 1.22–1.08 (3H, m).	390
189	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.04 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 8.14–8.13 (2H, m), 3.66–3.65 (4H, m), 3.56–3.55 (4H, m).	418
190	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.96 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.4 Hz), 4.02 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.66–3.65 (4H, m), 3.54–3.53 (4H, m), 1.04–1.02 (1H, m), 0.47–0.42 (2H, m), 0.22–0.20 (2H, m).	470
191	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.05 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.69 (4H, s), 4.22 (4H, s), 2.23 (3H, s).	402
192	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.71 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.56 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.01–3.94 (2H, m), 3.77 (2H, q, J = 5.7 Hz), 3.58–3.56 (3H, m), 3.29–3.25 (5H, m), 2.26 (3H, s), 1.99–1.91 (1H, m), 1.64–1.55 (1H, m).	450
193	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.71 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.56 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.02–3.94 (2H, m), 3.77 (2H, dd, J = 12.4, 5.4 Hz), 3.61–3.53 (3H, m), 3.29–3.25 (5H, m), 2.26 (3H, s), 1.99–1.91 (1H, m), 1.61–1.57 (1H, m).	450
194	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.53 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.37 (1H, s), 3.73–3.65 (1H, m), 3.62–3.54 (1H, m), 3.41–3.27 (2H, m), 2.29–2.18 (1H, m), 1.98 (6H, s), 1.93–1.79 (2H, m), 1.13 (6H, s).	446
195	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.82 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.97 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.80–3.73 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J = 10.3, 1.3 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 10.3, 1.3 Hz), 1.98 (6H, s), 1.94–1.80 (2H, m).	416

196	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.97 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.70–3.64 (4H, m), 3.58–3.52 (4H, m), 1.89–1.81 (1H, m), 0.90–0.82 (2H, m), 0.74–0.68 (2H, m).	416
197	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.82 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.97 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.81–3.72 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J = 10.2, 1.0 Hz), 3.41–3.38 (1H, m), 1.98 (6H, s), 1.93–1.83 (2H, m).	416
198	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.13 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.49 (2H, s), 5.52–5.31 (1H, m), 4.44–4.33 (2H, m), 4.15–4.04 (2H, m), 1.96 (6H, s).	394
199	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.91 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.48 (2H, s), 5.01 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.99–3.96 (5H, m), 2.47–2.43 (2H, m), 1.99–1.96 (8H, m).	432
200	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.96 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.31 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.5 Hz), 2.02 (6H, s).	410
201	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.77–8.74 (2H, m), 8.37 (1H, s), 3.84–3.82 (4H, m), 3.72–3.70 (4H, m).	445
202	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.97 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.38 (1H, s), 3.67–3.66 (4H, m), 3.56–3.54 (4H, m), 3.29 (3H, s), 0.99–0.97 (4H, m).	353
203	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.03 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.50 (2H, s), 3.99 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.20 (3H, s), 1.97 (6H, s), 1.44 (3H, s).	419
204	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.06 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.69 (4H, s), 4.22 (4H, s), 1.96 (6H, s).	417
205	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.56 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 3.93 (3H, s), 3.47–3.46 (4H, m), 1.90–1.88 (4H, m).	346
206	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.03 (1H, s), 8.72 (1H, s), 7.99–7.96 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.70–3.64 (4H, m), 3.59–3.54 (4H, m).	460

207	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.92 (1H, br s), 7.92 (1H, s), 6.83 (2H, s), 5.15 (1H, s), 4.75 (1H, s), 4.07 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.65–3.55 (2H, m), 2.16–1.94 (2H, m), 2.03 (6H, s), 1.92–1.83 (1H, m), 1.03–0.96 (2H, m), 0.75–0.70 (2H, m).	378
208	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.00 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37–7.34 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 3.70–3.64 (4H, m), 3.58–3.52 (4H, m), 2.15–2.07 (1H, m), 1.10–1.03 (2H, m), 0.84–0.77 (2H, m).	422
209	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.71 (1H, br s), 7.92 (1H, s), 6.83 (2H, s), 5.16 (1H, s), 4.75 (1H, s), 4.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.64–3.53 (2H, m), 2.16–1.94 (2H, m), 2.03 (6H, s), 1.93–1.83 (1H, m), 1.03–0.96 (2H, m), 0.76–0.70 (2H, m).	378
210	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.07 (1H, br s), 8.21 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.79 (1H, s), 3.85–3.80 (4H, m), 3.71–3.63 (4H, m), 1.96–1.81 (2H, m), 1.05–0.98 (2H, m), 0.91–0.84 (2H, m), 0.75–0.63 (4H, m).	378
211	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.65 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.68 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.84 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.67 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.17–3.06 (1H, m), 1.99 (6H, s), 1.86 (1H, d, J = 8.8 Hz).	416
212	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.57 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 3.32 (3H, s), 3.21 (3H, s), 1.97 (6H, s), 1.46 (3H, s).	433
213	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.79 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.43 (1H, d, J = 4.9 Hz), 3.95 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.67 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 11.1, 2.8 Hz), 3.42 (1H, td, J = 11.7, 2.9 Hz), 3.16 (1H, td, J = 12.8, 3.4 Hz), 1.98 (6H, s), 1.20 (3H, d, J = 6.7 Hz).	419
214	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.33 (1H, s), 7.49 (2H, s), 4.25 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.17 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.85 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.49 (2H, dd, J = 11.2, 9.4 Hz), 2.88 (1H, t, J = 10.9 Hz), 2.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 1.97 (6H, s), 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz). 1peak lost (NH)	419

215	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.95 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.20 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.13 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.86 (1H, d, J = 11.8 Hz), 3.50 (2H, t, J = 10.3 Hz), 2.91 (1H, td, J = 12.4, 3.2 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 12.8, 10.3 Hz), 1.97 (6H, s), 1.12 (3H, d, J = 6.2 Hz).	419
216	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.68 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.20 (1H, dd, J = 14.3, 5.3 Hz), 4.03 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.84-3.71 (3H, m), 3.61-3.48 (4H, m), 3.31 (3H, s), 1.99 (6H, s).	449
217	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.82 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.49 (2H, s), 4.78 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.45 (2H, s), 2.89 (1H, d, J = 6.7 Hz), 1.97-1.94 (8H, m), 1.34 (2H, d, J = 2.8 Hz).	402
218	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.64 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.52-3.44 (4H, m), 1.95-1.85 (4H, m).	384
219	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.91 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.98 (1H, s), 4.47 (1H, s), 3.56 (2H, s), 3.45-3.43 (1H, br m), 3.35-3.33 (1H, br m), 3.00 (3H, s), 1.98 (6H, s), 1.93-1.89 (2H, m).	493
220	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.86 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.98-4.92 (1H, br m), 4.79-4.68 (1H, br m), 4.08 (1H, s), 3.95-3.93 (1H, m), 3.58-3.37 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.26 (2H, s), 1.99-1.96 (7H, br m), 1.93-1.84 (3H, m).	487
221	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.26 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.57-4.56 (2H, br m), 3.89-3.86 (2H, br m), 3.43-3.41 (2H, m), 2.69 (4H, s), 1.97 (6H, s), 1.57 (1H, d, J = 8.9 Hz).	493
222	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.70 (1H, br s), 8.47 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.44-4.43 (2H, m), 3.96 (2H, d, J = 11.8 Hz), 3.82 (2H, d, J = 11.8 Hz), 3.08 (3H, s), 2.86-2.84 (1H, m), 1.99 (6H, s), 1.67-1.65 (1H, m).	493
223	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.85 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.39 (1H, s), 3.89 (2H, d, J = 10.2 Hz), 3.68 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.59 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.44 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.18 (1H, t, J = 11.6 Hz), 1.98 (6H, s), 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz).	419

224	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.87 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 12.9 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.54–2.51 (2H, m), 1.98 (6H, s), 1.12 (6H, d, J = 6.2 Hz).	433
225	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.89 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.51 (2H, s), 3.73 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.61 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.54 (2H, s), 1.98 (6H, s), 0.72 (2H, t, J = 6.0 Hz), 0.66 (2H, t, J = 5.9 Hz).	431
226	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.95 (1H, br s), 8.49 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.07 (6H, s), 1.96 (6H, s).	404
227	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.37 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.48 (2H, s), 6.18 (1H, t, J = 5.0 Hz), 3.33–3.26 (2H, m), 1.96 (6H, s), 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz).	364
228	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.33 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.48 (2H, s), 6.31 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.14 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.97 (6H, s), 1.06–1.02 (1H, m), 0.46 (2H, dd, J = 13.2, 5.1 Hz), 0.23 (2H, dd, J = 13.2, 5.1 Hz).	390
229	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.58 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.48 (2H, s), 6.15 (1H, s), 1.96 (6H, s).	351
230	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.44 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.49 (2H, s), 6.75 (1H, s), 2.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 1.97 (6H, s), 0.71–0.68 (2H, m), 0.49–0.45 (2H, m).	376
231	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.50 (1H, s), 8.33 (1H, s), 6.90 (2H, s), 6.10 (1H, s), 1.91–1.85 (7H, m), 0.96–0.91 (2H, m), 0.72–0.68 (2H, m).	313
232	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.89 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 6.83 (2H, s), 4.77 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.98–3.87 (4H, m), 3.36–3.29 (1H, m), 2.04 (6H, s), 1.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.93–1.84 (1H, m), 1.03–0.97 (2H, m), 0.76–0.70 (2H, m).	378
233	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.32–7.24 (1H, m), 7.16 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.86–3.80 (4H, m), 3.75–3.70 (4H, m), 2.08 (6H, s).	326
234	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.82 (1H, s), 8.36 (1H, s), 6.92 (2H, s), 4.97–4.92 (1H, br m), 4.78–4.68 (1H, br m), 4.08 (1H, s), 3.96–3.91 (1H, m), 3.56–3.41 (4H, m), 3.31–3.26 (3H, m), 1.94–1.84 (9H, m), 0.99–0.95 (2H, m), 0.73–0.70 (2H, m).	449

235	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.00 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.50 (2H, s), 6.13 (1H, br s), 4.02 (1H, dd, J = 13.0, 6.5 Hz), 1.99 (6H, s), 1.18 (6H, d, J = 6.5 Hz).	376
236	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.84 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.43 (1H, s), 3.66–3.65 (5H, m), 3.59–3.58 (4H, m), 1.23 (6H, d, J = 7.2 Hz).	409
237	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.98 (1H, br s), 8.57 (1H, s), 7.66 (2H, s), 3.66–3.65 (4H, m), 3.54–3.53 (4H, m), 2.06 (6H, s).	394
238	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.52 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.78 (2H, s), 2.17–2.13 (4H, m), 1.96–1.91 (10H, m).	465
239	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.97 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.16 (2H, d, J = 12.7 Hz), 3.21 (2H, d, J = 13.4 Hz), 2.40 (2H, s), 1.98 (6H, s), 1.81–1.79 (2H, m), 1.68–1.67 (2H, m).	465
240	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.83 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.51 (2H, s), 3.80–3.77 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J = 20.3, 9.0 Hz), 2.14–2.12 (1H, m), 2.01–1.98 (7H, m), 1.74–1.66 (1H, m), 0.72–0.62 (2H, m).	401
241	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.99 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.69–3.63 (4H, m), 3.58–3.53 (4H, m).	444
242	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.92 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 3.65–3.64 (4H, m), 3.52–3.51 (4H, m), 2.16 (3H, s), 1.97–1.93 (1H, m), 1.00–0.95 (2H, m), 0.73–0.70 (2H, m).	352
243	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.94 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.96–7.93 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, t, J = 54.4 Hz), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.5 Hz).	426
244	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.99 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.54–7.51 (2H, m), 7.37–7.06 (2H, m), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.14–2.08 (1H, m), 1.05–1.03 (2H, m), 0.79–0.77 (2H, m).	388
245	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.33 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.48 (2H, s), 6.53–6.47 (1H, m), 4.04–3.94 (1H, m), 2.36–2.18 (3H, m), 2.16 (3H, s), 1.71–1.55 (2H, m), 1.49–1.45 (2H, m).	431

246	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.84 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.54 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.35 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.19 (3H, s), 1.96 (6H, s).	419
247	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.33 (3H, s), 2.86 (3H, d, J = 4.4 Hz), 1.97 (6H, s).	363
248	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.81 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.20 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.99 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 11.3, 3.0 Hz), 3.80 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 11.8, 2.8 Hz), 3.43 (1H, td, J = 11.8, 2.5 Hz), 3.16 (1H, td, J = 12.9, 3.7 Hz), 1.98 (6H, s), 1.79–1.66 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz).	433
249	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.85 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.67 (2H, s), 4.98 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.77 (2H, dd, J = 12.6, 7.1 Hz), 3.53 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.41 (1H, d, J = 10.2 Hz), 2.08 (6H, s), 1.87 (2H, dd, J = 20.6, 9.0 Hz).	406
250	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.86 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.67 (2H, s), 4.98 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.77 (2H, dd, J = 12.6, 7.3 Hz), 3.52 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.41 (1H, d, J = 9.9 Hz), 2.08 (6H, s), 1.87 (2H, dd, J = 21.4, 9.8 Hz).	406
251	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.89 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.68 (2H, s), 4.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.93–3.87 (2H, m), 3.68 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 11.4, 2.9 Hz), 3.44 (1H, td, J = 12.0, 3.2 Hz), 3.19 (1H, dt, J = 18.0, 6.5 Hz), 2.08 (6H, s), 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz).	408
252	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.43 (1H, s), 7.50 (2H, s), 6.37 (1H, s), 3.13–3.11 (2H, m), 1.98 (6H, s), 1.89–1.82 (1H, m), 0.92 (6H, d, J = 6.6 Hz).	390
253	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.34 (1H, s), 6.79 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.66–3.65 (4H, m), 3.54–3.53 (4H, m), 1.94 (6H, s).	356
254	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.98 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 7.70–7.69 (1H, m), 7.57 (1H, s), 3.65–3.64 (4H, m), 3.54–3.53 (4H, m), 2.11 (3H, s).	408
255	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.96 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 7.00–6.97 (2H, m), 3.65–3.64 (4H, m), 3.53–3.52 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.00–1.96 (1H, m), 1.03–0.98 (2H, m), 0.78–0.76 (2H, m).	370

256	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.99 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.41 (1H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.3 Hz), 3.45–3.39 (4H, m), 2.75 (4H, t, J = 4.3 Hz).	485
257	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.41 (1H, s), 10.96 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.27 (1H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.6 Hz).	416
258	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.91 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.40 (1H, dt, J = 6.8, 2.9 Hz), 3.94–3.86 (2H, m), 3.68 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 11.5, 2.9 Hz), 3.44 (1H, ddd, J = 12.8, 11.0, 2.8 Hz), 3.19 (1H, ddd, J = 12.8, 12.8, 3.5 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.8 Hz).	458
259	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.89 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.97 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.52 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.8 Hz), 1.90 (1H, d, J = 10.0 Hz), 1.85 (1H, d, J = 10.0 Hz).	456
260	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.90 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.97 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.52 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.8 Hz), 1.90 (1H, d, J = 10.0 Hz), 1.85 (1H, d, J = 10.0 Hz).	456
261	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.88 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 4.39 (1H, dt, J = 6.5, 3.0 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 12.9, 2.6 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 11.7, 3.5 Hz), 3.68 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 11.5, 3.0 Hz), 3.44 (1H, ddd, J = 11.7, 11.7, 2.6 Hz), 3.18 (1H, ddd, J = 12.9, 12.9, 3.5 Hz), 2.21–2.14 (1H, m), 1.20 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.12–1.05 (2H, m), 0.88–0.82 (2H, m).	420

262	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.86 (1H, br s), 8.51 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 4.96 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.52 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.39 (1H, d, J = 10.5 Hz), 2.21-2.13 (1H, m), 1.90 (1H, d, J = 10.0 Hz), 1.84 (1H, d, J = 10.0 Hz), 1.12-1.05 (2H, m), 0.88-0.82 (2H, m).	418
263	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.85 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 4.96 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.52 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.39 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.21-2.13 (1H, m), 1.90 (1H, d, J = 10.5 Hz), 1.84 (1H, d, J = 10.5 Hz), 1.12-1.06 (2H, m), 0.88-0.82 (2H, m).	418
264	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.21 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.45 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.66 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.49 (2H, t, J = 4.7 Hz), 1.98 (6H, s).	447
265	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.92 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.47 (1H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.35 (3H, s), 2.21 (3H, s).	360
266	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.53 (1H, s), 7.51 (2H, s), 6.82 (1H, s), 4.23-4.21 (2H, br m), 1.99 (6H, s).	416
267	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.52 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 6.52 (1H, s), 4.64 (1H, t, J = 5.0 Hz), 4.52 (1H, t, J = 5.0 Hz), 3.67-3.64 (1H, m), 3.60-3.58 (1H, m), 1.98 (6H, s).	380
268	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.00 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.46 (2H, s), 3.67-3.66 (4H, m), 3.56-3.55 (4H, m), 3.27 (3H, s).	420
269	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.00 (1H, s), 8.60 (1H, s), 7.09-7.08 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.45 (1H, dd, J = 8.7, 1.5 Hz), 6.10 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.79 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.2 Hz).	565
270	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.92 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.07 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.53-3.50 (5H, m), 2.29-2.27 (2H, m), 2.12-2.07 (2H, m), 1.99-1.96 (7H, m), 1.83-1.81 (1H, m).	380

271	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.97 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.06 (1H, s), 5.86 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.3 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.6 Hz).	415
272	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.05 (1H, br s), 8.67 (1H, s), 8.35 (1H, dd, J = 8.9, 1.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9 Hz), 3.68–3.64 (4H, m), 3.59–3.54 (4H, m).	462
273	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.00 (1H, br s), 8.66 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.9, 1.6 Hz), 3.70–3.63 (4H, m), 3.59–3.50 (4H, m), 2.25–2.17 (1H, m), 1.16–1.09 (2H, m), 0.95–0.89 (2H, m).	424
274	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.34 (1H, s), 7.50 (3H, s), 5.10–5.08 (1H, br m), 4.18–4.16 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J = 9.8, 5.3 Hz), 3.91 (1H, dd, J = 9.4, 5.5 Hz), 3.52–3.50 (2H, m), 1.99 (6H, s).	390
275	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.82 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.93 (2H, s), 4.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.89 (2H, d, J = 11.1 Hz), 3.68 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 11.6, 2.1 Hz), 3.44 (1H, t, J = 11.2 Hz), 3.20–3.17 (1H, m), 1.93 (7H, s), 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.97 (2H, q, J = 6.3 Hz), 0.72 (2H, q, J = 4.9 Hz).	380
276	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.95 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.35 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.3 Hz), 1.99 (6H, s), 1.37 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.18–1.16 (2H, m).	434
277	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.64 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.68 (2H, s), 4.68 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.85 (2H, d, J = 12.9 Hz), 3.68 (2H, d, J = 12.3 Hz), 3.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 2.09 (6H, s), 1.87 (1H, d, J = 9.0 Hz).	406
278	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.81 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.87 (2H, d, J = 12.7 Hz), 3.05 (2H, d, J = 10.9 Hz), 1.97 (6H, s), 1.80 (4H, s).	432
279	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.60 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.34 (1H, s), 4.07 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.94 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.71–3.70 (1H, m), 3.18 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.98 (1H, d, J = 12.9 Hz), 2.59 (1H, s), 1.98 (6H, s), 1.83–1.80 (2H, m).	432
280	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.56 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.50 (2H, s), 3.48 (4H, s), 1.98 (6H, s), 1.90 (4H, s).	390

281	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.60 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.67 (2H, s), 3.48 (4H, t, J = 6.6 Hz), 2.08 (6H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz).	378
282	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.98 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.66 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.5 Hz), 2.39 (3H, s), 2.09 (3H, s).	360
283	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.91 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.51 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 13.5 Hz), 3.74 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.54-2.47 (2H, m), 1.97 (6H, s).	424
284	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.50 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.31 (1H, s), 3.63 (1H, dt, J = 13.0, 4.9 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 17.8, 8.3 Hz), 1.99 (8H, s), 1.90 (1H, s), 1.63 (1H, s), 1.17 (3H, d, J = 6.7 Hz).	404
285	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.49 (1H, s), 8.44 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.31 (1H, s), 3.63 (1H, s), 3.37 (1H, dd, J = 17.8, 8.6 Hz), 1.99 (8H, s), 1.90 (1H, s), 1.64 (1H, s), 1.17 (3H, d, J = 6.9 Hz).	404
286	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.52 (1H, s), 8.35 (1H, s), 6.92 (2H, s), 3.47 (4H, t, J = 6.2 Hz), 1.91 (11H, d, J = 12.9 Hz), 0.97 (2H, q, J = 6.6 Hz), 0.72 (2H, dd, J = 10.9, 4.6 Hz).	350
287	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.83 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.96 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.77-3.74 (2H, m), 3.51 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.40 (1H, d, J = 9.6 Hz), 2.01-1.98 (4H, m), 1.89-1.84 (2H, m), 1.06-1.00 (2H, m), 0.80-0.78 (2H, m).	398
288	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.82 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.11 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.78-3.75 (2H, m), 3.53-3.50 (1H, m), 3.41-3.38 (1H, m), 2.01-1.99 (4H, m), 1.90-1.83 (2H, m), 1.05-1.00 (2H, m), 0.79 (2H, dt, J = 8.4, 3.3 Hz).	398
289	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.70 (1H, s), 8.51 (1H, s), 7.51 (2H, s), 3.85-3.77 (2H, m), 3.67 (1H, t, J = 10.2 Hz), 3.55-3.51 (1H, m), 3.25 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 11.0, 6.1 Hz), 1.99 (6H, s), 0.95 (1H, q, J = 6.6 Hz), 0.70-0.68 (1H, m).	416

290	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.88 (1H, s), 8.42 (1H, s), 6.93 (2H, s), 4.59 (1H, s), 4.32 (0.5H, d, J = 16.0 Hz), 4.18 (0.5H, d, J = 12.9 Hz), 4.05-4.03 (0.5H, m), 3.85 (0.5H, d, J = 9.5 Hz), 3.72 (0.5H, d, J = 13.9 Hz), 3.38 (0.5H, d, J = 13.4 Hz), 3.31-3.30 (0.5H, m), 3.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.06 (0.5H, t, J = 12.4 Hz), 2.89 (0.5H, d, J = 13.9 Hz), 2.73-2.71 (0.5H, m), 2.08 (1.5H, s), 2.02 (1.5H, s), 1.93 (7H, s), 1.15 (1.5H, d, J = 7.6 Hz), 1.07 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 0.98 (2H, d, J = 8.3 Hz), 0.72 (2H, d, J = 5.1 Hz).	421
291	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.55 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.81-4.74 (1H, m), 2.87 (3H, s), 1.98 (6H, s), 1.13 (6H, d, J = 6.0 Hz).	392
292	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.94 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.07 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.95 (6H, s), 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz).	354
293	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.37 (1H, s), 7.36 (2H, s), 6.16 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.02 (6H, s), 1 peak lost (NH).	420
294	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.96 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.28 (2H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.67 (4H, t, J = 4.3 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.3 Hz), 2.00 (6H, s), 1.48 (3H, d, J = 7.2 Hz).	422
295	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.83 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.68 (2H, s), 4.39 (2H, s), 3.88 (2H, d, J = 11.8 Hz), 3.06 (2H, d, J = 12.3 Hz), 2.07 (6H, s), 1.81 (4H, s).	420
296	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.69 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz), 4.68-4.67 (2H, m), 3.84 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.67 (2H, d, J = 12.6 Hz), 3.13-3.09 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.87-1.85 (1H, m).	436
297	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.65 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.7 Hz), 4.68-4.66 (2H, m), 3.84 (2H, d, J = 12.4 Hz), 3.67 (2H, d, J = 12.3 Hz), 3.12-3.09 (1H, m), 2.01-2.00 (4H, m), 1.87-1.85 (1H, m), 1.04-1.02 (2H, m), 0.81-0.79 (2H, m).	398
298	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.94 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.07 (2H, s), 3.66-3.64 (4H, m), 3.54-3.52 (4H, m), 1.97 (6H, s).	392

299	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.83 (1H, s), 8.52 (1H, s), 6.99 (2H, dd, J = 8.9, 2.0 Hz), 4.96 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.76 (2H, dd, J = 12.1, 7.7 Hz), 3.52 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.07 (2H, s), 2.01–1.97 (2H, m), 1.87 (2H, dd, J = 21.5, 8.8 Hz), 1.03–1.01 (2H, m), 0.78 (2H, dt, J = 8.6, 3.3 Hz).	382
300	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.83 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.99 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.96 (1H, s), 4.65 (1H, s), 3.76 (2H, dd, J = 11.3, 8.1 Hz), 3.52 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 2.07 (3H, s), 2.01–1.97 (1H, m), 1.87 (2H, dd, J = 22.3, 9.4 Hz), 1.05–1.00 (2H, m), 0.78 (2H, dt, J = 8.5, 3.2 Hz).	382
301	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.94 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.11 (2H, s), 3.66 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.93–2.86 (1H, m), 1.96 (6H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz).	368
302	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.12 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.23–7.18 (2H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.85–3.80 (4H, m), 3.71–3.65 (4H, m), 1.48 (3H, t, J = 7.0 Hz).	420
303	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.13 (1H, br s), 8.73 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.22–7.18 (2H, m), 4.70–4.60 (1H, m), 3.85–3.80 (4H, m), 3.72–3.66 (4H, m), 1.39 (6H, d, J = 6.0 Hz).	434
304	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.96 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 3.94 (3H, s), 3.69–3.64 (4H, m), 3.58–3.53 (4H, m).	406
305	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.33 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.79–4.70 (1H, m), 3.86–3.80 (4H, m), 3.73–3.66 (4H, m), 2.58–2.47 (2H, m), 2.30–2.18 (2H, m), 1.98–1.85 (1H, m), 1.81–1.69 (1H, m).	446
306	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.85 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.66 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.7 Hz), 1.33 (9H, s).	434

307	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.57 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 3.85 (3H, s), 3.48 (4H, t, J = 6.7 Hz), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz).	392
308	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.04 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.33 (2H, s), 4.06–3.98 (4H, m), 2.43–2.32 (2H, m), 2.04 (6H, s).	390
309	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.86 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.46–5.38 (1H, m), 4.97 (1H, s), 4.66 (1H, s), 4.45–4.36 (1H, m), 3.80–3.72 (2H, m), 3.52 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.94–1.82 (2H, m), 0.99–0.90 (1H, m), 0.36–0.20 (3H, m), 0.03–0.06 (1H, m).	458
310	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.63 (1H, s), 7.52 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.84 (2H, d, J = 12.7 Hz), 3.69 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.45 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J = 14.8, 6.2 Hz), 2.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 1.98 (6H, s).	432
311	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.77 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.87 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.70 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.44 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J = 15.4, 7.1 Hz), 2.04 (1H, d, J = 8.6 Hz).	470
312	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.55 (1H, s), 6.94 (2H, s), 4.60 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.83 (2H, d, J = 12.9 Hz), 3.69 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.45 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J = 14.8, 6.0 Hz), 2.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 1.94–1.92 (7H, m), 0.98 (2H, ddd, J = 9.5, 5.4, 2.9 Hz), 0.73 (2H, dt, J = 8.5, 3.2 Hz).	392
313	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.69 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 4.60 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.85 (2H, d, J = 11.8 Hz), 3.69 (2H, d, J = 12.5 Hz), 3.44 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J = 14.8, 6.7 Hz), 2.20–2.16 (1H, m), 2.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 1.12–1.07 (2H, m), 0.86 (2H, dt, J = 8.6, 3.4 Hz).	432

314	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.75–8.64 (1H, m), 8.11 (1H, s), 7.85–7.82 (1H, m), 7.55–7.51 (1H, m), 7.26–7.22 (1H, m), 5.12–5.07 (1H, m), 4.78–4.74 (1H, m), 4.08–4.03 (1H, m), 3.93–3.86 (2H, m), 3.63–3.52 (2H, m), 3.27 (1.5H, s), 3.25 (1.5H, s), 2.06–1.95 (2H, m), 1.13–0.99 (1H, m), 0.62–0.53 (1H, m), 0.44–0.34 (2H, m), 0.10–0.01 (1H, m).	472
315	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.63–8.54 (1H, m), 8.08 (1H, s), 7.39–7.37 (1H, m), 7.24–7.20 (1H, m), 7.06–7.02 (1H, m), 5.12–5.06 (1H, m), 4.77–4.72 (1H, m), 4.09–4.03 (1H, m), 3.92–3.87 (1H, m), 3.84–3.77 (1H, m), 3.63–3.49 (2H, m), 3.25 (1.5H, s), 3.23 (1.5H, s), 2.05–1.95 (3H, m), 1.14–1.01 (3H, m), 0.91–0.75 (3H, m), 0.61–0.51 (1H, m), 0.42–0.31 (2H, m).	434
316	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.62 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.48 (2H, s), 4.03–4.01 (1H, m), 3.57–3.47 (4H, m), 3.30 (3H, s), 2.02–1.96 (8H, m).	418
317	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.58 (1H, br s), 8.34 (1H, s), 6.91 (2H, s), 4.03–4.01 (1H, m), 3.56–3.47 (4H, m), 3.24 (3H, s), 1.98–1.92 (9H, m), 0.97–0.94 (2H, m), 0.72–0.68 (2H, m).	380
318	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.62 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 7.48 (2H, s), 4.03–4.01 (1H, m), 3.60–3.45 (4H, m), 3.24 (3H, s), 2.02–1.96 (8H, m).	418
319	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.57 (1H, s), 8.34 (1H, s), 6.91 (2H, s), 4.02–4.01 (1H, m), 3.60–3.40 (4H, m), 3.24 (3H, s), 2.00–1.97 (2H, m), 1.93–1.90 (7H, m), 0.97–0.94 (2H, m), 0.71–0.69 (2H, m).	380
320	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.41 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 7.59–7.57 (1H, m), 7.33–7.26 (2H, m), 3.86–3.80 (4H, m), 3.72–3.66 (4H, m), 2.54 (2H, d, J = 6.7 Hz), 0.91–0.78 (1H, m), 0.55–0.49 (2H, m), 0.12–0.06 (2H, m).	386
321	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.67 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 7.26–7.20 (2H, m), 6.99–6.95 (1H, m), 3.85–3.80 (4H, m), 3.68–3.62 (4H, m), 2.52 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.03–1.90 (1H, m), 1.08–0.99 (2H, m), 0.89–0.72 (3H, m), 0.50–0.42 (2H, m), 0.10–0.02 (2H, m).	392
322	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.95 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.47–7.36 (4H, m), 3.67 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.7 Hz), 2.52–2.51 (2H, m), 1.58–1.52 (1H, m), 0.69 (6H, d, J = 6.7 Hz).	354

323	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.82 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.51 (2H, s), 3.82 (1H, dd, J = 10.6, 7.2 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 10.8, 5.4 Hz), 3.61–3.56 (3H, m), 2.36–2.20 (2H, m), 1.98 (6H, s).	415
324	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.80 (1H, s), 8.41 (1H, s), 6.93 (2H, s), 3.82 (1H, dd, J = 10.9, 7.2 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 11.0, 5.9 Hz), 3.65–3.51 (3H, m), 2.28 (2H, dtd, J = 44.4, 13.1, 6.9 Hz), 1.96–1.90 (7H, m), 0.97 (2H, ddd, J = 9.5, 5.2, 3.1 Hz), 0.72 (2H, dt, J = 8.6, 3.2 Hz).	375
325	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.01 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.61–7.41 (2H, m), 3.66 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.55 (4H, t, J = 4.7 Hz).	432
326	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.66 (1H, s), 8.38 (1H, s), 6.92 (2H, s), 3.77–3.72 (6H, m), 3.65 (2H, t, J = 5.4 Hz), 1.94–1.86 (9H, m), 0.98–0.96 (2H, m), 0.73–0.71 (2H, m).	380
327	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.90 (1H, s), 8.34 (1H, s), 6.20 (2H, s), 3.84 (4H, t, J = 7.2 Hz), 3.66 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.52 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.35–2.28 (2H, m), 1.88 (6H, s).	381
328	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.88 (1H, s), 8.37 (1H, s), 6.92 (2H, s), 4.05 (4H, t, J = 7.5 Hz), 2.30–2.22 (2H, m), 1.92 (7H, dt, J = 16.0, 5.2 Hz), 0.99–0.95 (2H, m), 0.72 (2H, dt, J = 8.6, 3.2 Hz).	336
329	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.30 (1H, br s), 7.97 (1H, s), 7.32 (2H, s), 6.64 (1H, t, J = 56.3 Hz), 3.86–3.80 (4H, m), 3.73–3.67 (4H, m), 2.13 (6H, s).	376
330	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.28 (1H, br s), 7.95 (1H, s), 7.32 (2H, s), 6.64 (1H, t, J = 56.2 Hz), 5.14 (1H, s), 4.76 (1H, s), 4.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.90 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 3.69–3.57 (2H, m), 2.14 (6H, s), 2.05–1.96 (2H, m).	388
331	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 12.02 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 7.01–6.99 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.00–1.93 (2H, m), 1.08–0.99 (6H, m), 0.78–0.76 (2H, m).	325
332	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.74 (1H, s), 8.06 (1H, t, J = 71.0 Hz), 7.54 (2H, s), 3.78–3.76 (4H, m), 3.69–3.68 (4H, m), 1.96 (6H, s).	454

333	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.03 (1H, br s), 8.47 (1H, s), 6.92 (2H, s), 3.98–3.97 (2H, m), 3.71–3.68 (2H, m), 1.93–1.88 (7H, m), 1.72–1.72 (4H, m), 0.97–0.95 (2H, m), 0.72–0.70 (2H, m).	366
334	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.51 (1H, s), 7.49 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 1.96 (6H, s).	404
335	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.51 (1H, s), 7.50 (2H, s), 3.65 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.54 (4H, t, J = 4.7 Hz), 1.96 (6H, s).	404
336	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.47 (1H, br s), 8.37 (1H, br s), 7.48 (2H, s), 3.61 (3H, s), 1.99 (6H, s).	364
337	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.50 (1H, br s), 8.44 (1H, s), 7.48 (2H, s), 3.68 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.51 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.26 (3H, s), 3.07 (3H, s), 1.97 (6H, s).	406
338	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.04 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.50 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.96 (6H, s), 1.78–1.73 (6H, m).	418
339	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.26 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.51 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.90 (4H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.9 Hz), 1.98 (6H, s).	420
340	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 13.03 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 6.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.52 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 7.4, 5.3 Hz), 4.23 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.19 (2H, t, J = 8.6 Hz), 1.98 (6H, s).	437
341	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.99 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, s), 3.69–3.64 (4H, m), 3.58–3.53 (4H, m), 2.46 (3H, s).	380

Example No.	¹ H-NMR (400 MHz)	MS (M+H)
342	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.51 (1H, s), 8.36 (1H, s), 3.72 (3H, s), 3.47 (4H, t, J = 6.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.7 Hz).	314
343	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.50 (1H, s), 8.37 (1H, s), 4.53-4.47 (1H, m), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.20 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz), 1.38 (6H, d, J = 6.7 Hz).	342
344	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.48 (1H, s), 8.37 (1H, s), 4.84-4.76 (1H, m), 3.47 (4H, t, J = 6.6 Hz), 2.55-2.51 (2H, m), 2.36-2.32 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz), 1.82-1.78 (2H, m).	354
345	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.52 (1H, s), 8.33 (1H, s), 6.79 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.47 (4H, t, J = 6.6 Hz), 1.95 (6H, s), 1.90 (4H, t, J = 6.6 Hz).	340
346	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 8.44 (1H, s), 4.72 (1H, t, J = 6.5 Hz), 3.47 (4H, t, J = 6.8 Hz), 2.24 (3H, s), 1.90 (4H, dd, J = 8.6, 4.9 Hz), 1.45 (6H, d, J = 6.7 Hz).	396
347	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.51 (1H, s), 8.37 (1H, s), 4.23 (1H, dd, J = 15.0, 6.0 Hz), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.20 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.91-1.81 (5H, m), 1.75-1.68 (1H, m), 1.37 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.75 (3H, t, J = 7.4 Hz).	356
348	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.44 (2H, br s), 8.29 (1H, s), 6.90 (2H, s), 3.60 (3H, s), 1.94 (6H, s), 1.90-1.88 (1H, m), 0.96-0.94 (2H, m), 0.70-0.67 (2H, m).	326

349	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.20 (1H, br s), 8.48 (1H, s), 6.92 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.88 (4H, s), 3.79 (2H, t, J = 4.9 Hz), 1.92-1.90 (7H, m), 0.97-0.95 (2H, m), 0.71-0.70 (2H, m).	382
350	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 10.51 (1H, s), 8.36 (1H, s), 4.70-4.62 (1H, m), 3.47 (4H, t, J = 6.7 Hz), 2.21 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.97-1.88 (10H, m), 1.67-1.60 (2H, m).	368
351	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.26 (1H, br s), 8.57 (1H, br s), 7.45 (2H, s), 4.13-4.12 (2H, m), 3.88 (4H, s), 3.80-3.79 (2H, m), 2.02-1.96 (9H, m).	406
352	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.25 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.08 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.88 (4H, s), 3.79 (2H, t, J = 4.9 Hz), 1.97 (6H, s).	408
353	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 12.36 (1H, br s), 8.77 (1H, s), 7.53 (2H, s), 4.33 (2H, s), 3.98-3.97 (4H, m), 1.96 (6H, s).	418
354	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 12.36 (1H, br s), 8.76 (1H, s), 7.31 (1H, t, J = 73.9 Hz), 7.11 (2H, s), 4.33 (2H, s), 3.99-3.96 (4H, m), 1.97 (6H, s).	406
355	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.35 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.90 (4H, s), 3.80 (2H, t, J = 4.8 Hz).	460
356	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.30 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.56-7.51 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.90 (4H, s), 3.80 (2H, t, J = 4.8 Hz), 2.21-2.15 (1H, m), 1.10-1.08 (2H, m), 0.87-0.86 (2H, m).	422
357	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 11.29 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 7.67 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.89 (4H, s), 3.79 (2H, t, J = 4.9 Hz), 2.06 (6H, s).	410

358	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.25 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.19 (2H, s), 6.30 (1H, tt, J = 56.3, 4.5 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.90 (4H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.20 (2H, td, J = 18.2, 4.5 Hz), 1.97 (6H, s).	406
359	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 10.49 (1H, br s), 8.47 (1H, s), 7.53 (2H, s), 6.42-6.40 (1H, m), 4.92-4.90 (1H, m), 3.59 (2H, q, J = 4.6 Hz), 3.40 (2H, q, J = 5.5 Hz), 2.01 (6H, s).	378
360	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.48 (1H, s), 7.53 (2H, s), 6.39 (1H, br s), 4.64 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.62-3.48 (9H, m), 2.01 (6H, s).	422
361	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.48 (1H, s), 7.54 (2H, s), 3.67-3.65 (11H, m), 2.02 (6H, s).	422
362	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.10 (1H, br s), 8.52 (1H, s), 7.51 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.15 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.11 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.89 (2H, t, J = 4.3 Hz), 1.98 (6H, s).	402
363	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.02 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 7.51 (2H, s), 5.98 (1H, br s), 5.58 (1H, s), 3.92-3.35 (6H, m), 1.98 (6H, s).	420
364	1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.51 (1H, s), 7.50 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 6.3 Hz), 5.95 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.82 (1H, t, J = 5.4 Hz), 3.86 (1H, dd, J = 10.7, 6.9 Hz), 3.67-3.59 (3H, m), 3.50-3.46 (2H, m), 1.98 (6H, s).	420

[0127]

[表3]

Example No.	IC ₅₀ (μM)	Example No.	IC ₅₀ (μM)
1	0.34	172	0.19
2	8.9	173	0.12
3	0.53	174	0.012
4	1.7	175	0.013
5	1.4	176	0.027
6	4.0	177	0.0056
7	22	178	0.033
8	0.59	179	0.027
9	1.2	180	0.035
10	2.4	181	0.017
11	0.20	182	0.079
12	0.38	183	0.015
13	7.7	184	0.067
14	7.2	185	0.0056
15	1.5	186	0.23
16	1.3	187	0.038
17	2.8	188	0.089
18	12	189	0.020
19	1.4	190	0.041
20	6.5	191	0.035
21	1.6	192	0.032
22	8.2	193	0.042
23	1.9	194	0.024
24	2.4	195	0.0068
25	0.95	196	0.011
26	1.3	197	0.0080
27	1.2	198	0.0080
28	0.95	199	0.0068
29	2% inhibition at 24 μM	200	0.029
30	1.1	201	0.19
31	0.54	202	0.64
32	0.24	203	0.027
33	2.3	204	0.028
34	0.47	205	0.032
35	1.7	206	0.012
36	1.7	207	0.0059
37	3.2	208	0.014
38	2.5	209	0.0051
39	7.1	210	0.0073
40	0.77	211	0.0046
41	4.1	212	0.13
42	4.2	213	0.0068
43	3.4	214	0.019
44	21% inhibition at 24 μM	215	0.017
45	0.070	216	0.012
46	0.29	217	0.0071

47	0.23	218	0.0057
48	0.82	219	0.019
49	0.34	220	0.023
50	1.2	221	0.025
51	2.2	222	0.018
52	2.1	223	0.16
53	0.75	224	0.080
54	0.48	225	0.019
55	0.23	226	0.0065
56	0.19	227	52% inhibition at 0.0024 μ M
57	0.15	228	0.0077
58	0.12	229	0.0094
59	0.37	230	60% inhibition at 0.0024 μ M
60	0.24	231	0.0077
61	0.68	232	0.0060
62	0.0091	233	0.76
63	0.017	234	0.024
64	0.29	235	52% inhibition at 0.0024 μ M
65	0.080	236	0.73
66	4.3	237	0.023
67	2.3	238	0.11
68	1.2	239	0.011
69	0.024	240	0.0071
70	0.039	241	0.011
71	1.2	242	0.024
72	0.052	243	0.068
73	0.0082	244	0.022
74	0.025	245	0.0080
75	0.014	246	0.015
76	0.0048	247	0.26
77	0.049	248	0.030
78	0.028	249	0.0033
79	0.0059	250	0.0089
80	0.57	251	65% inhibition at 0.0024 μ M
81	0.011	252	0.0026
82	0.0041	253	0.024
83	0.0084	254	0.014
84	0.095	255	0.0062
85	0.024	256	40% inhibition at 2.4 μ M
86	0.0029	257	0.069
87	0.0051	258	0.023

88	0.039	259	0.023
89	77% inhibition at 0.024 μ M	260	0.017
90	0.0049	261	0.0055
91	0.0067	262	0.0098
92	0.011	263	0.0086
93	0.0091	264	0.032
94	0.0043	265	0.35
95	0.0052	266	0.014
96	0.014	267	0.0065
97	0.027	268	0.034
98	0.054	269	25% inhibition at 2.4 μ M
99	0.082	270	0.083
100	0.020	271	0.020
101	0.0056	272	0.022
102	0.13	273	0.013
103	0.0065	274	0.58
104	0.14	275	0.0085
105	0.064	276	0.22
106	0.096	277	0.016
107	0.058	278	0.0079
108	0.20	279	0.015
109	0.064	280	0.0042
110	0.080	281	0.013
111	0.056	282	0.18
112	0.055	283	0.0071
113	0.063	284	0.012
114	0.027	285	0.027
115	0.035	286	0.0042
116	0.079	287	0.0096
117	0.046	288	0.010
118	0.044	289	0.010
119	0.016	290	0.010
120	0.019	291	0.016
121	0.54	292	0.028
122	0.18	293	0.29
123	0.14	294	0.27
124	0.0030	295	0.020
125	52% inhibition at 0.0024 μ M	296	0.014
126	0.053	297	0.0099
127	0.013	298	0.027
128	0.028	299	0.017
129	0.035	300	0.015
130	0.063	301	0.021
131	0.063	302	0.13
132	0.074	303	0.088

133	0.063	304	0.065
134	0.091	305	0.048
135	0.043	306	0.085
136	0.23	307	0.011
137	0.17	308	0.17
138	0.14	309	0.11
139	0.0053	310	0.45
140	0.0058	311	0.32
141	0.0096	312	0.25
142	0.022	313	0.24
143	0.059	314	1.1
144	0.024	315	0.67
145	0.012	316	0.0064
146	0.0092	317	0.0052
147	54% inhibition at 0.0024 μ M	318	0.032
148	0.019	319	0.024
149	0.021	320	0.045
150	0.016	321	0.029
151	0.050	322	0.51
152	0.077	323	0.0064
153	0.46	324	0.0062
154	0.59	325	0.031
155	0.29	326	0.0075
156	0.29	327	0.080
157	0.033	328	0.0058
158	0.092	329	0.045
159	0.011	330	0.080
160	0.036	331	0.070
161	0.022	332	33% inhibition at 2.4 μ M
162	0.15	333	0.049
163	0.047	334	0.0082
164	0.029	335	0.0098
165	0.029	336	0.028
166	0.016	337	0.047
167	0.43	338	0.025
168	0.060	339	0.037
169	0.017	340	0.47
170	0.088	341	0.27
171	0.029		

Example No.	IC ₅₀ (μM)
342	45% inhibition at 2.4 μM
343	0.75
344	0.65
345	0.016
346	0.081
347	0.92
348	0.033
349	0.019
350	1.2
351	0.074
352	0.068
353	0.076
354	0.22
355	0.043
356	0.023
357	0.028
358	0.8
359	69% inhibition at 0.0024 μM
360	0.0061
361	0.013
362	0.0026
363	0.0029
364	0.066

[0128] 本発明の製剤例として、下記の製剤が挙げられる。しかしながら、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

製剤例 1 (カプセルの製造)

(1) 実施例1の化合物	30 mg
(2) 微結晶セルロース	10 mg
(3) 乳糖	19 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg

(1)、(2)、(3) 及び (4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0129] 製剤例 2 (錠剤の製造)

(1) 実施例1の化合物	10 g
(2) 乳糖	50 g

(3) トウモロコシデンプン	1 5 g
(4) カルメロースカルシウム	4 4 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

(1)、(2) 及び (3) の全量及び 30 g の (4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 14 g の (4) 及び 1 g の (5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1 錠あたり実施例1の化合物を 10 mg 含有する錠剤 1000 錠を得る。

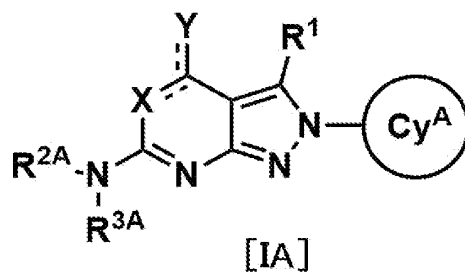
産業上の利用可能性

[0130] 式 [I] の化合物又はその製薬上許容される塩、あるいは式 [IA] の化合物又はその製薬上許容される塩は、NLRP3インフラマソーム阻害作用を有することにより、多発性硬化症、慢性腎臓病、炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病）、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群（例えば家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患）、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、痛風性関節炎、関節リウマチ、接触性皮膚炎、ドライアイ、虚血性心疾患（例えば急性心筋梗塞）、全身性エリテマトーデス、全身型若年性特発性関節炎、再発性心膜炎、成人発症スチル病（例えば血球貪食性リンパ組織球症及びマクロファージ活性化症候群）、シュニッツラー症候群、IL-1 受容体拮抗分子欠損症、家族性地中海熱、メバロン酸キナーゼ欠損症、高IgD症候群、ベーチェット病、肺がん、乾癬、高血圧、糖尿病性網膜症、アルツハイマー病、軽度認知障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、てんかん、うつ病、自閉スペクトラム症、脊髄損傷、敗血症性脳症、神経障害性疼痛、COVID-19及びTNF受容体関連周期性症候群からなる群より選択される疾患の治療又は予防に有用であることが期待される。

請求の範囲

[請求項1] 式 [I A] の化合物又はその製薬上許容される塩。

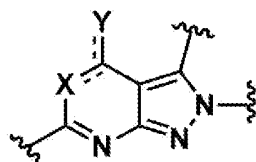
[化1]



{式中、

部分構造：

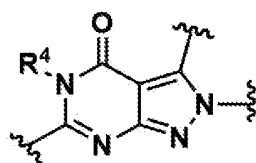
[化2]



は、

(1) 式：

[化3]



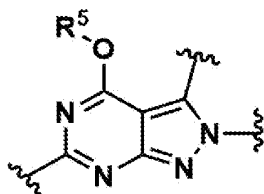
{式中、

R⁴は、水素又はC₁₋₄アルキル（ここで、該アルキルは、ヒドロキシ又はシアノで置換されてもよい）である}

で示される構造、又は

(2) 式：

[化4]



〔式中、

R⁵は、C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) C₁₋₄アルコキシ、又は(d) C₃₋₆シクロアルキル、で置換されてもよい} 又はC₁₋₄ハ

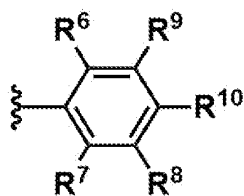
ロアルキルである〕

で示される構造であり、

環基C_y^Aは、

(1) 式：

[化5]



(式中、

R⁶及びR⁷は各々独立して、

(a) 水素、

(b) ヒドロキシ、

(c) シアノ、

(d) C₁₋₆アルキル {ここで、該アルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) C₁₋₄アルコキシ、及び

(3) C_{3-6} シクロアルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、

(e) C_{1-6} アルコキシ（ここで、該アルコキシは、 C_{3-6} シクロアルキルで置換されてもよい）、

(f) ハロゲン、

(g) C_{1-4} ハロアルキル、

(h) $-CHO$ 、

(i) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、

(j) $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(k) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、

(m) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(n) $-NR^{11}R^{12}$ （ここで、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、水素又は2, 4-ジメトキシベンジルであるか、あるいは、 R^{11} と R^{12} が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $-NR^{11}R^{12}$ 基が、窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、5から6員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい）、又は

(o) C_{3-6} シクロアルキル、であり、

R^8 及び R^9 は各々独立して、

(a) 水素、

(b) C_{1-4} アルキル、又は

(c) C_{1-4} ハロアルキル、であり、

R^{10} は、

(a) 水素、

(b) シアノ、

(c) C_{1-6} アルキル、

(d) C_{2-6} アルケニル、

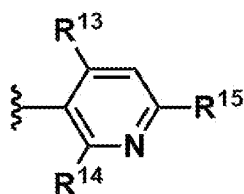
(e) C_{2-5} アルキニル、

- (f) C_{1-4} アルコキシ、
- (g) ハロゲン、
- (h) C_{1-6} ハロアルキル、
- (i) C_{2-6} ハロアルケニル、
- (j) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (k) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該シクロアルキルは、 C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよい）、
- (m) C_{5-6} シクロアルケニル、又は
- (n) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル、である）

で示される基、

(2) 式：

[化6]



{式中、

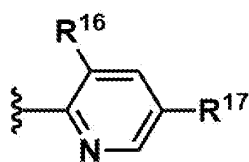
R^{13} 及び R^{14} は各々独立して、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^{15} は、 C_{1-4} ハロアルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである}

で示される基、

(3) 式：

[化7]



(式中、

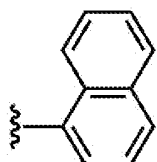
R^{16} は、 C_{1-6} アルキル又はハロゲンであり、

R^{17} は、ハロゲン又は C_{1-4} ハロアルキルである)

で示される基、

(4) 式：

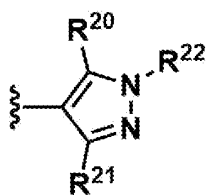
[化8]



で示される基、又は

(5) 式：

[化9]



(式中、

R^{20} 及び R^{21} は各々独立して、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルであり、

R^{22} は、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである)

で示される基、であり、

R^1 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、

R^{2A} 及び R^{3A} は各々独立して、

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ (ここで、該アルコキシは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(c) C_{3-6} シクロアルキル、又は

(d) フェニル（ここで、該フェニルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）で置換されてもよい}、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) C_{1-4} ハロアルキル、

(5) $-CD_3$ 、

(6) $-CO-C_{1-4}$ アルキル、

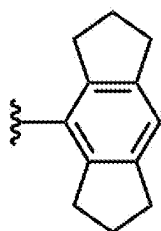
(7) C_{3-6} シクロアルキル、

(8) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、4から6員のヘテロシクロアルキル（ここで、該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキルで置換されてもよい）

(9) フェニル、又は

(10) 式：

[化10]



で示される基であるか、

あるいは、 R^{2A} と R^{3A} が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、 $-NR^{2A}R^{3A}$ 基が、

(a) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

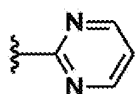
(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

- (a) ヒドロキシ、
- (b) C_{1-4} アルコキシ、又は
- (c) フェニル、で置換されてもよい}、
- (4) C_{1-4} アルコキシ、
- (5) ハロゲン、
- (6) C_{1-4} ハロアルキル、
- (7) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (8) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、
- (9) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、
- (10) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (11) $-CONH-C_{1-4}$ アルキル、
- (12) $-NHCO-C_{1-4}$ アルキル、
- (13) $-NR^{18}R^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである)、
- (14) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、
- (15) $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (16) C_{3-6} シクロアルキル、
- (17) フェニル、
- (18) 式：

[化11]



で示される基、及び

- (19) オキソ、からなる群から独立して選択される1から4個の置換基で置換されてもよい]、
- (b) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、7から9員のスピロヘテロシクロアルキル

(ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい)、

(c) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から9員の飽和又は部分不飽和縮合環基 {ここで、該縮合環基は、

(1) ハロゲン、

(2) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、及び

(3) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、

(d) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、

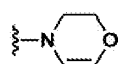
(1) ハロゲン、

(2) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、及び

(3) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、又は

(e) 式：

[化12]

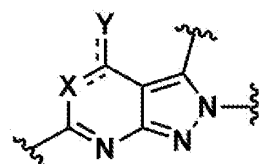


で示される基を形成してもよい}

[請求項2]

部分構造：

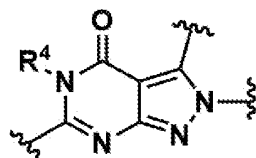
[化13]



が、

(1) 式：

[化14]



(式中、 R^4 は請求項1と同義である)

で示される構造である、請求項1に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

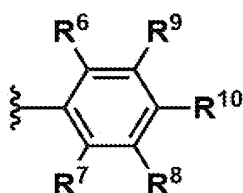
[請求項3] R^1 が水素である、請求項1又は2に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項4] R^4 が水素である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項5] 環基 C_{yA} が、

(1) 式：

[化15]

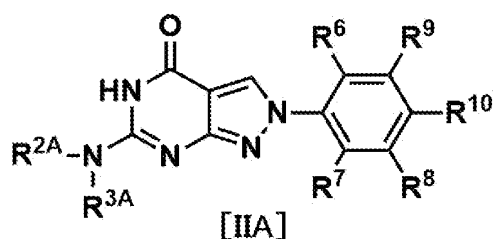


(式中、各記号は請求項1と同義である)

で示される基である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項6] 式 [I I A] で示される、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化16]

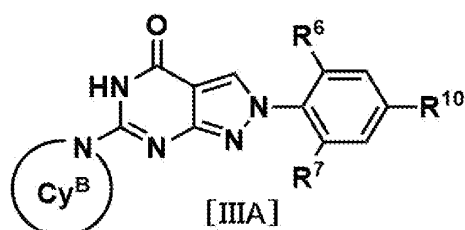


(式中、各記号は請求項1と同義である)

[請求項7] R^8 及び R^9 が水素である、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項8] 式 [IIIA] で示される、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[化17]

(式中、 R^6 、 R^7 、及び R^{10} は請求項1と同義であり、環基 Cy^B は、

(1) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル
[ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(1) ヒドロキシ、

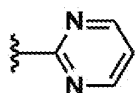
(2) C_{1-4} アルコキシ、又は

(3) フェニル、で置換されてもよい}、

(d) C_{1-4} アルコキシ、

- (e) ハロゲン、
- (f) C_{1-4} ハロアルキル、
- (g) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (h) $-CO-C_{1-4}$ アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、
- (i) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、
- (j) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (k) $-CONH-C_{1-4}$ アルキル、
- (m) $-NHCO-C_{1-4}$ アルキル、
- (n) $-NR^{18}R^{19}$ （ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである）、
- (o) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、
- (p) $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (q) C_{3-6} シクロアルキル、
- (r) フェニル、
- (s) 式：

[化18]



で示される基、及び

(t) オキソ、からなる群から独立して選択される 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい〕、

(2) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、7 から 9 員のスピロヘテロシクロアルキル（ここで、該スピロヘテロシクロアルキルは、ヒドロキシで置換されてもよい）、

(3) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 又は 2 個含有する、6 から 9 員の飽和又は部分不飽和縮合環基

{ここで、該縮合環基は、

(a) ハロゲン、

(b) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、及び

(c) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、

(4) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、

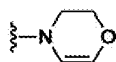
(a) ハロゲン、

(b) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、及び

(c) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されてもよい}、又は

(5) 式：

[化19]



で示される基である)

[請求項9]

環基 C_y^B が、

(1) 窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1から3個含有する、4から7員のヘテロシクロアルキル {ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(1) ヒドロキシ、

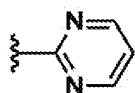
(2) C_{1-4} アルコキシ、又は

(3) フェニル、で置換されてもよい}、

(d) C_{1-4} アルコキシ、

- (e) ハロゲン、
- (f) C_{1-4} ハロアルキル、
- (g) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、
- (h) $-CO-C_{1-4}$ アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、
- (i) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、
- (j) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (k) $-CONH-C_{1-4}$ アルキル、
- (m) $-NHCO-C_{1-4}$ アルキル、
- (n) $-NR^{18}R^{19}$ （ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである）、
- (o) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、
- (p) $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、
- (q) C_{3-6} シクロアルキル、
- (r) フェニル、
- (s) 式：

[化20]



で示される基、及び

(t) オキソ、からなる群から独立して選択される1から4個の置換基で置換されてもよい]、又は

(2) 窒素及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を1又は2個含有する、6から8員の架橋ヘテロシクロアルキル {ここで、該架橋ヘテロシクロアルキルは、

- (a) ハロゲン、
- (b) $-CO-C_{1-4}$ アルキル（ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい）、及び

(c) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、からなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよい}

である、請求項 8 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項 10]

環基 C_y^B が、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) ヒドロキシ、

(2) シアノ、

(3) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-4} アルコキシ、又は

(c) フェニル、で置換されてもよい}、

(4) C_{1-4} アルコキシ、

(5) ハロゲン、

(6) C_{1-4} ハロアルキル、

(7) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ ハロアルキル、

(8) $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(9) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、

(10) $-\text{CO}-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、

(11) $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、

(12) $-\text{NHCO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、

(13) $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ (ここで、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、 C_{1-4} アルキルである)、

(14) $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ アルキル、

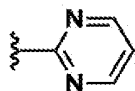
(15) $-\text{SO}_2-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、

(16) C_{3-6} シクロアルキル、

(17) フェニル、

(18) 式：

[化21]



で示される基、及び

(19) オキソ、からなる群から独立して選択される 1 から 4 個の置換基で置換されてもよい] である、請求項 9 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項11]

環基 C_y^B が、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を 1 から 3 個含有する、4 から 7 員のヘテロシクロアルキル〔ここで、該ヘテロシクロアルキルは、

(1) シアノ、

(2) C_{1-6} アルキル {ここで、該アルキルは、ヒドロキシ、又は C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい}、

(3) C_{1-4} アルコキシ、

(4) ハロゲン、

(5) $-CO-C_{1-4}$ アルキル (ここで、該アルキルは、 C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい)、

(6) $-CO-C_{1-6}$ アルコキシ、

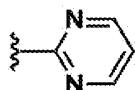
(7) $-CO-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(8) $-SO_2-C_{1-4}$ アルキル、

(9) $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、

(10) 式：

[化22]

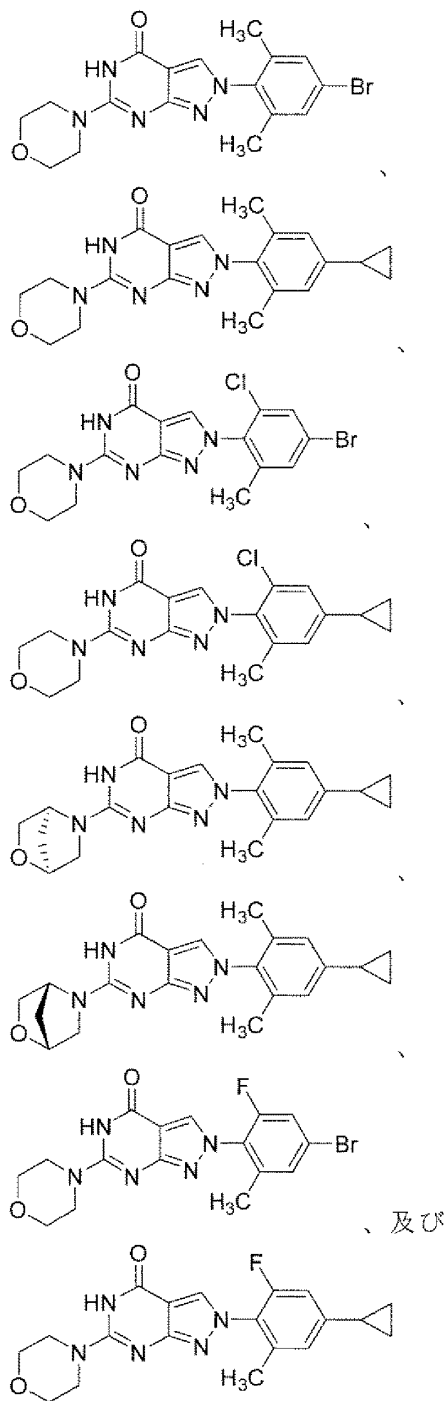


で示される基、及び

(11) オキソ、からなる群から独立して選択される 1 から 4 個の

置換基で置換されてもよい] である、請求項 10 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項12] 下記構造式：



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項13] 請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩と、製薬上許容される担体とを含む、医薬組成物。

[請求項14] 請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、NLRP3インフラマソーム阻害剤。

[請求項15] 請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含む、多発性硬化症、炎症性腸疾患、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、虚血性心疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症及び外傷性脳損傷からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤。

[請求項16] 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、請求項 1 5 に記載の治療剤又は予防剤。

[請求項17] クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、請求項 1 5 に記載の治療剤又は予防剤。

[請求項18] 治療上有効量の請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、NLRP3インフラマソームを阻害する方法。

[請求項19] 治療上有効量の請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、多発性硬化症、炎症性腸疾患、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、虚血性心疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症及び外傷性脳損傷からなる群より選択される疾患を治療又は予防する方法。

[請求項20] 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、請求項 1 9 に記載の方法。

- [請求項21] クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、請求項19に記載の方法。
- [請求項22] NLRP3インフラマソーム阻害剤を製造するための請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項23] 多発性硬化症、炎症性腸疾患、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、虚血性心疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症及び外傷性脳損傷からなる群より選択される疾患の治療剤又は予防剤を製造するための請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項24] 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、請求項23に記載の使用。
- [請求項25] クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患である、請求項23に記載の使用。
- [請求項26] NLRP3インフラマソームの阻害に使用するための、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。
- [請求項27] 多発性硬化症、炎症性腸疾患、動脈硬化症、クリオピリン関連周期熱症候群、非アルコール性脂肪肝炎、痛風、虚血性心疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症及び外傷性脳損傷からなる群より選択される疾患の治療又は予防に使用するための、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。
- [請求項28] 炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である、請求項27に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。
- [請求項29] クリオピリン関連周期熱症候群が家族性寒冷性自己炎症性症候群、マックルウェルズ症候群、慢性乳児神経皮膚関節症候群又は新生児期

発症多臓器系炎症性疾患である、請求項 2 7 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。